BEITRAEGE ZUR PHARMAKOKINETIK

VON (—)-Δ^8-TRANS-TETRAHYDROCANNABINOL

Untersuchungen an Ratte, Hund und Affe

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereiches Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Helga Schützel

aus Berlin

Berlin 1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Gutachter: Prof. Dr. R. Hänsel

2. Gutachter: Prof. Dr. K.-H. Frömming

Tag der mündlichen Prüfung: 18.7.74

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0052

Diese Arbeit entstand auf Anregung von Herrn Dr. K.H. Kolb, Schering AG, Berlin und unter Leitung von Herrn Prof. R. Hänsel, Institut für Pharmakognosie und Phytochemie der Freien Universität, Berlin. Die experimentellen Arbeiten wurden in den Laboratorien der Schering AG durchgeführt.

Für die großzügige Förderung der Arbeit danke ich Herrn Dr. Kolb und Herrn Prof. Hänsel. Herrn Dr. P.E. Schulze, Schering AG, danke ich für die radioaktive Markierung der Substanz.

Seite

1. Einführung und Problemstellung 3

2. Einleitender Ueberblick 8

3. Material und Methodik 15

3.1. Material 15

3.1.1. Radioaktive Markierung 15
3.1.2. Versuchstiere 15
3.1.3. Lösungsmittel, Reagentien, Scintillationslösungen 16
3.1.4. Galenik, Dosierung 17

3.2. Methodik 19

3.2.1. Tabellarische Uebersicht 19
3.2.2. Blutkontrolluntersuchungen 22
3.2.3. Prüfung der radioaktiven Markierung auf Stoffwechselstabilität 23

3.2.3.1. Δ^8-THC-^{3}H 23
3.2.3.2. Δ^8-THC-^{14}C 25
3.2.4. Absorption, Invasion, Elimination 26

3.2.4.1. Applikation 27
3.2.4.2. Blut, Plasma 28
3.2.4.3. Urin, Faeces 28
3.2.4.4. Speichel 29
3.2.4.5. Galle 29
3.2.4.6. Verteilung in Organen und Geweben (quantitativ) 3o
3.2.4.7. Ganztierautoradiographie 31

3.2.5. Aufbereitung des biologischen Materials und Radioaktivitätsmessung 33

3.2.6. Auswertung der Meßdaten 35

3.2.6.1. Allgemeine Berechnung 35
3.2.6.2. Statistische Auswertung 36
3.2.6.3. Kinetische Parameter 37

4. Ergebnisse 41

4.1. Blutkontrolluntersuchungen 41

4.2. Stoffwechselstabilität beider Markierungen 41

4.3. Blut- und Plasmaspiegel, Resorption, Elimination 42

4.3.1. Analogcomputersimulation allgemein 42
4.3.2. Ratte 43
4.3.3. Hund 46
4.3.4. Affe 5o

4.4. Verteilung im Organismus 53

4.4.1. Ratte 53

4.4.1.1. Ganztierautoradiographie 53
4.4.1.2. Quantitative Untersuchungen 61

4.4.2. Hund 68
4.4.3. Affe 69

4.5. Vergleich der 3 Tierspezies 7o

5. Diskussion 74

6. Zusammenfassung 82

7. Anhang
Tabellen, graphische Darstellungen, Autoradiographien 85
Literatur 115

Lebenslauf

1. EINFUEHRUNG und PROBLEMSTELLUNG

Δ^9- und Δ^8-Tetrahydrocannabinol sowie Δ^8-Tetrahydrocannabivarin (aus der Reihe der Homologen mit Isopropyl-Seitenkette) sind die bisher bekannten psychotomimetisch wirksamen Inhaltsstoffe von Cannabis sativa (1, 26, 37, 38, 54, 59, 65, 74, 75, 76, 78, 84, 85, 94, 1o6, 116, 117, 12o, 145, 158). Von den beiden Tetrahydrocannabinol-Isomeren ist außerdem eine analgetische Wirkung bekannt (16, 24, 65, 116). Die übrigen aus Cannabis sativa isolierten und untersuchten Cannabinoide haben sedierende oder antibiotische Eigenschaften bzw. sind pharmakologisch unwirksam (41, 1o4, 116, 164).

Aufgrund dieses breiten Wirkungsspektrums wurde Cannabis sativa schon im Altertum in der Heilkunde und für kultische Zwecke verwendet. Die älteste bekannte Beschreibung der Droge findet sich in einem "Arzneibuch" des chinesischen Kaisers Shen Nung aus dem Jahre 2737 v. Chr. (58). Ca. 2.7oo Jahre später wurde sie in einer anderen chinesischen Schrift als Anästheticum in der Chirurgie empfohlen (87). In Indien und Persien ist der Anbau von Cannabis sativa etwa seit dem 9. Jahrhundert v. Chr. überliefert. Z.B. wurde in vedischen Sanskrit-Texten (ca. 8oo v. Chr.) ein Getränk aus der Soma-Pflanze beschrieben, das bei religiösen Zeremonien eine große Rolle spielte. Man glaubt heute, daß es sich dabei um Cannabis gehandelt haben könnte (9). Auch im Awesta, der Sammlung religiöser Texte der Zoroastrier, werden Cannabis-Präparate erwähnt (19). Ebenso waren sie bei den Assyrern in Gebrauch (19, 28, 116). Nach Herodot gewannen die Skythen aus dem Samen von Cannabis sativa Oel und Rauschmittel. Die Griechen schrieben der Pflanze sowohl antiaphrodisische (Dioskurides) als aphrodisische, karminative und verdauungsfördernde Eigenschaften zu (Galen) (3o). Sie gaben den Hanf unter

dem Namen "kannabis" an die Römer weiter. Spätestens im 5. Jahrhundert v. Chr. war Hanf den Germanen, im ´. Jahrhundert v. Chr. auch den Galliern bekannt. Anfang des 12. Jahrhunderts kannten ihn auch die Slawen (19). Allerdings scheinen zumindest die psychotomimetischen Eigenschaften dieser Pflanze erst durch die Araber im Abendland bekannt geworden zu sein. Mit dieser Wirkung wurden zuerst die Kreuzritter im Vorderen Orient konfrontiert, als sie sich der Assasinen (arab. "Haschisch-Esser") erwehren mußten (19, 89). Einen festen Platz in der europäischen Medizin bekam Cannabis sativa dann durch den ägyptischen Feldzug Napoleons, wobei französische Aerzte den Gebrauch der Droge kennenlernten (3o).

In den vierziger Jahren des vorigen Jahrhunderts begannen die beiden Aerzte O'Shanghnessy und Moreau de Tours mit der Erforschung der pharmakologischen Eigenschaften des Hanfes (124, 132). In ihren Veröffentlichungen wurden vor allem die Rauschsymptome eingehend beschrieben, was nicht nur bei den Aerzten, sondern auch bei den Schriftstellern auf Interesse stieß. Die Gründung des Pariser "Club des Hachachins" war eine Folge davon, dem u.a. Gautier und Baudelaire angehörten. Von ihnen wurden Rauscherfahrungen literarisch ausgewertet (11, 19, 5o, 58).

Im deutschen Sprachraum sind Cannabis-Präparate seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts offizinell, z.B. enthielt das Ergänzungsbuch zur Pharmacopoea Hannoverana von 1852 Extractum und Tinctura cannabis indicae (146) *. Auch in der Homöopathie war Hanf von Anfang an

---

* Cannabis indica ist nicht als spezielle Art anzusehen. Auch der europäische Hanf enthält Cannabinoide, allerdings mit einem niedrigen Tetrahydrocannabinolgehalt und mit einem höheren Gehalt

vertreten (63). Die therapeutische Verwendung war vielfältig: Als Analgeticum, Anästheticum (vor allem in der Zahnmedizin), Sedativum, Hypnoticum, Aphrodisiakum, Antitussivum, Diureticum, Cholagogum, bei Tetanus, Krämpfen, Epilepsie, Asthma, Neuralgien, Migräne, Delirium tremens, Chorea, Hydrophobie, Somnambulismus, Impotenz, Satyriasis, Gicht, Rheuma, Ischias, Metrorrhagie, Verdauungsstörungen, Wassersucht, Cholera, Bronchitis, Urämie, Nephrolithiasis, Cystitis, skrofulöser Conjuctivitis, Gonorrhoe und Phthisis (62, 119).

Obwohl Cannabis sativa heute seine Bedeutung als Medikament verloren hat, ist es immer noch offizinell. Es ist als Herba, Extractum und Tinctura Cannabis indicae in dem noch gültigen Teil des Ergänzungsbuches zum Deutschen Arzneibuch, 6. Ausgabe und als Cannabis und Cannabis indica im Homöopathischen Arzneibuch 34 enthalten, sowie als Succ. Cannabis in einer Arzneispezialität (Plantival (R) liq., Firma Dr. Willmar Schwabe, Karlsruhe).

Zweifelsohne hat diese Droge interessante pharmakologische Eigenschaften. Als Medikament mußte sie schon deshalb in Vergessenheit geraten, weil keine Standardisierung möglich war wegen des schwankenden Wirkstoffgehaltes der Pflanze je nach Standort, klimatischen Bedingungen, Erntezeit, Gewinnung und Lagerung und vor allem keine detaillierten Untersuchungen über die Wirkung der einzelnen Komponenten

---

* an psychotomimetisch unwirksamen Komponenten als die z.B. im Orient angebaute Pflanze (42, 62, 131). Entgegen früherer Annahme werden sowohl von der männlichen als von der weiblichen Pflanze Cannabinoide einschließlich der psychotomimetisch wirksamen produziert. Zwar ist der Harzgehalt bei der männlichen Pflanze etwas niedriger, aber die Zusammensetzung ist offenbar gleich (34, 41, 42, 77, 131, 153).

existierten. Die Voraussetzungen für eine systematische Erforschung der Pharmakologie und Kinetik waren erst gegeben, als die Isolierung der einzelnen Wirkstoffe gelang. Zwar waren schon 1940/41 Cannabinol und Cannabidiol isoliert und Cannabinol auch synthetisiert worden (2, 3, 4, 51), aber die Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese der psychotomimetisch wirksamen Komponenten Δ^9- und Δ^8-Tetrahydrocannabinol erfolgte erst nach 1964 (39, 40, 48, 69, 113, 114, 115, 137, 138, 147). Kurze Zeit später lag dann auch die radioaktive Markierung beider Isomeren mit ^{14}C und ^{3}H vor (5, 8, 20, 49, 56, 105, 122, 127, 149).

Inzwischen wurden mehr als 30 Cannabinoide isoliert (104) und eine Reihe von Tetrahydrocannabinol-Homologen synthetisiert, die z.T. psychotomimetisch wirksamer sind als Tetrahydrocannabinol selbst (33, 37, 38).

In der vorliegenden Arbeit wird über In-vivo-Untersuchungen zur Pharmakokinetik von ^{3}H- und ^{14}C-markiertem (——)-Δ^8-trans-tetrahydrocannabinol (im folgenden als Δ^8-THC bezeichnet) an drei Tierspezies - Ratte, Hund, Affe - berichtet. Ziel der Untersuchungen war, die grundlegenden pharmakokinetischen Daten wie Resorption, Verteilung im Organismus (ggf. deep compartments) und Elimination zu ermitteln, sowie der Frage einer Metabolisierung an der Pentyl-Seitenkette nachzugehen.

Zwar liegt bereits umfangreiches Material zur Pharmakokinetik von Tetrahydrocannabinol vor, aber vorwiegend von dem Δ^9-Isomer. Auch pharmakologische Arbeiten beschäftigen sich überwiegend mit dem Δ^9-Isomer. Δ^9-THC ist zweifelsohne das wichtigste native psychotomimetisch wirksame Cannabinoid.Es kommt in 10 - 1.000 mal größeren

Mengen in Cannabis sativa vor als Δ^8-THC (1, 41, 69, 77, 1o3, 116, 117, 136). Einige Cannabis sativa-Varietäten scheinen überhaupt kein Δ^8-THC zu enthalten (77, 114, 117, 136). Aber das Δ^8-Isomer ist chemisch stabiler als das Δ^9-Isomer (38, 138). Da man jetzt nicht mehr auf pflanzliche Ausgangsprodukte angwiesen ist, erscheint es sinnvoller, die Eigenschaften des stabileren Isomers zu untersuchen.

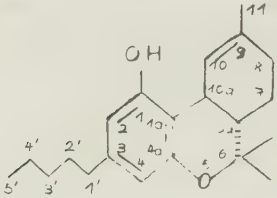
Ob oder wieweit die psychotomimetische Wirksamkeit beider Isomeren unterschiedlich ist, muß z.Z. noch offenbleiben. Während einige Autoren von gleicher Wirksamkeit ausgehen (1, 26, 65, 1o6), finden andere Autoren eine 1,5 - 5 mal so wirksame Aktivität für Δ^9-THC (37, 38, 59, 79, 9o). Bei der unterschiedlichen Beurteilung spielen sicher Speziesunterschiede und verschiedene Untersuchungsmethoden eine Rolle.

Die Kinetik der beiden Isomeren scheint sich nur unwesentlich zu unterscheiden. Allerdings beschränken sich Versuche, die unter denselben Bedingungen durchgeführt worden sind, bis jetzt auf eine In-vivo-Untersuchung mit ^{3}H-markiertem Material an der Maus (142) und eine In-vitro-Untersuchung mit ^{14}C-markiertem Material und Lebermikrosomen von Affen (6o). Dabei zeigt die Verteilung beider Isomeren und ihrer Metabolite an der Maus keine Unterschiede, ebenso sind die Metabolite vergleichbar. Dasselbe gilt für die in vitro gefundenen Metabolite beim Affen. Es muß natürlich dabei berücksichtigt werden, daß die Metabolite aufgrund der unterschiedlichen Position der Doppelbindung im Ausgangsmolekül zwar sehr ähnlich aber nicht identisch sein können.

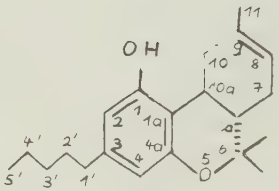
In-vivo-Untersuchungen an Hunden sind bisher von keinem THC bekannt und In-vivo-Untersuchungen am Affen beschränken sich auf einige Teilaspekte.

2. EINLEITENDER UEBERBLICK

Im folgenden wird eine kurze Uebersicht der bisher aus der Literatur bekannten kinetischen Daten gegeben.



Δ^9-THC



Δ^8-THC

Die meisten Untersuchungen wurden entweder mit ^3H- oder ^{14}C-markiertem Material durchgeführt. Für einige In-vitro-Versuche zur Bestimmung von Metaboliten wurde auch nicht-radioaktives Material eingesetzt. Nicht alle Autoren geben die Markierungsposition an. Beschrieben wurden für ^3H der aromatische Ring, 1o-Stellung, 1',2'-Stellung, 1'-Stellung und für ^{14}C 2,4-Stellung, 4,1a-Stellung, 11-Stellung oder 4a-Stellung.

Die Verteilung im Organismus von ^3H- oder ^{14}C-markiertem Δ^9-THC wurde zu verschiedenen Zeiten (von 5' bis 7^d, in einem Fall bis $3o^d$ p.a.) an Tauben, Hamstern, Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen *
(in einigen Fällen auch an tragenden Tieren) nach unterschiedlicher Applikation (intravenös, oral, intraperitoneal, intramuskulär, subkutan und Inhalation) und Dosis (von o,1 bis 1oo mg/kg) teils quantitativ und teils semiquantitativ (autoradiographisch) untersucht (6, 31, 44, 46, 64, 7o, 71, 74, 83, 91, 95, 97, 112, 133, 142, 143). In zwei Fällen wurde wiederholt appliziert (31, 95). Eine Untersuchung liegt auch von Δ^8-THC-^3H vor, und zwar an Mäusen nach i.v. Applikation (142).

---

* bei dieser Spezies nur im Gehirn

Von fast allen Untersuchern wurde unabhängig von Spezies, Applikationsart und Dosis die höchste Akkumulation der Radioaktivität im Hauptstoffwechselorgan Leber gefunden.

Uebereinstimmend wurde bei allen untersuchten Spezies eine hohe bis sehr hohe Akkumulation im Fettgewebe festgestellt, beginnend mit 3o Minuten oder einer Stunde p.a., ausgeprägter (in Relation zu den übrigen Organen) nach einigen Tagen. Zwei Autoren berichten sogar von einer bis zu lo mal höheren Radioaktivität im Fettgewebe als in der Leber bei Ratte (95) und Maus (64). Dabei handelt es sich einmal um eine sehr hohe Dosis (loo mg/kg) und einmal um eine sehr niedrige (o,1 mg/kg), die Applikation war intraperitoneal bzw. subkutan. Die einzige Ausnahme, d.h. eine niedrige Radioaktivität im Fettgewebe von 2o Minuten bis 7 Tage p.a., bildet ein Inhalationsversuch an der Ratte (7o).

Unterschiedlich wird die Akkumulation in der Lunge beurteilt. Dabei scheint die Applikationsart eine Rolle zu spielen. An der Ratte war die Konzentration der Radioaktivität nach Inhalation in der Lunge bis 8 Stunden p.a. viel höher als in den anderen Organen (7o). Eine relativ hohe Radioaktivität wurde auch nach intravenöser Applikation gefunden, vor allem in den Anfangszeiten. Ein Autor gibt eine 5 bis 6 mal so hohe Konzentration in der Lunge als in der Leber 3o und 6o Minuten p.a. an (93). Nach intramuskulärer, oraler, subkutaner und intraperitonealer Applikation wurden nur niedrige Radioaktivitätsmengen in der Lunge bei den untersuchten Spezies Taube, Maus und Ratte bestimmt (31, 46, 95, 143).

Eine relativ hohe Radioaktivitätsmenge wurde außer in den genannten Organen noch in der Nebenniere bzw. Nebennierenrinde, Milz, Harderschen Drüse, den Speicheldrüsen, dem sekretorischen Teil des Magens, Knochenmark, der Zahnpulpa, dem Herzmuskel sowie der Aderhaut des Auges

und bei tragenden Tieren im Ovar bzw. Gelbkörper gefunden.

Die Akkumulation im Muskel wird mit einer Ausnahme (142) als niedrig bezeichnet. Die Radioaktivität im Gehirn wird ebenfalls als niedrig angegeben. Ein Autor berichtet bei der Ratte von einem sehr langsamen Abfall und Nachweisbarkeit bis mindestens 3o Tage p.a. (97). Unterschiedlich wird allerdings die Verteilung innerhalb des Gehirns beurteilt. Während die einen eine gleichmäßige Verteilung bei Taube, Maus und Ratte beschreiben (31, 46, 97) finden die anderen eine erhöhte Konzentration in der grauen Substanz bei Maus, Ratte und Affe (91, 112, 142, 143). Das scheint unabhängig von Dosis und Applikationsart zu sein.

Versuche an tragenden Tieren zu verschiedener Gestationszeit haben übereinstimmend eine niedrige Radioaktivitätskonzentration in den Foeten gezeigt, die niedrigste nach Applikation im zweiten Drittel der Gestation, eine relativ höhere im ersten Drittel. Soweit die Placenta untersucht wurde, wies sie höhere Konzentrationen als die Foeten auf.

Die wiederholte Applikation ergab bei Taube und Ratte eine Akkumulation in Leber und Fettgewebe, weniger in Lunge und Gehirn (31, 95).

Plasmaspiegel und Eliminationskinetik von ^{3}H- und ^{14}C-markiertem Δ^{9}-THC wurde an Mäusen (64, 1o9), Ratten (5, 86, 93, 149a), Kaninchen (6) und Affen (45) entweder nach intravenöser, intraperitonealer oder oraler Applikation untersucht, am Menschen nach Inhalation, intravenöser und oraler Applikation (47, 98, 99, 1oo, 1o1, 1o2, 159).

Bei der Maus wurde nach intraperitonealer Applikation von 1oo mg/kg Δ^{9}-THC-^{14}C das Maximum im Plasma 1 - 4 Stunden p.a. gefunden, 48 Stunden

p.a. wurden noch 2o % der Maximalkonzentration bestimmt (64). Die Gesamt-Radioaktivitätselimination (in jedem Fall ^{14}C) nach intraperitonealer Applikation betrug ca. 9o % der applizierten Radioaktivitätsdosis nach 24 Stunden bzw. 5 Tagen, wovon ca. 1o % auf den Urin und ca. 8o % auf die Faeces entfielen (64, 1o9).

Von der Ratte wurden nach intravenöser Applikation von 1,3 mg/kg Δ^9-THC-^3H 48 % der applizierten Radioaktivitätsdosis innerhalb von 8 Tagen eliminiert (5), nach intravenöser Applikation von 4 mg/kg Δ^9-THC-^3H bzw. Δ^9-THC-^{14}C 56 bzw. 57 % innerhalb von 4 bzw. 5 Tagen (93, 149 a) und nach oraler Applikation von 1oo mg/kg Δ^9-THC-^3H 64 % innerhalb von 4 Tagen (149 a), davon jeweils weniger als 1o % der Dosis mit dem Urin. Im ersten Fall erfolgte die Elimination sehr langsam. Nach intraperitonealer Applikation von Δ^9-THC-^{14}C betrug die Gesamt-Radioaktivitätselimination 8o % der applizierten Dosis innerhalb von 5 Tagen (12 % Urin, 68 % Faeces) (86). Nach intravenöser Applikation wurde außerdem ein intensiver enterohepatischer Kreislauf nachgewiesen (93). Für die Radioaktivitätsabnahme (THC und seine Metabolite) im Organismus wird eine Halbwertszeit von 14 Stunden angegeben (93).

Vom Kaninchen wurden nach intravenöser Applikation von o,1 - o,6 mg/kg Δ^9-THC-^3H 6o % der applizierten Radioaktivitätsdosis innerhalb von 3 Tagen eliminiert, davon 45 % mit dem Urin und 15 % mit den Faeces. Im Blut wurde eine Halbwertszeit von ca. 12 Minuten bestimmt (6).

Am Affen, u.z. am Rhesusaffen (Macaca mulatta) und Totenkopfäffchen (Saimiri sciureus) wurde die Elimination von Δ^9-THC-^3H nach oraler Applikation an mit inaktivem Δ^9-THC vorbehandelten Tieren bestimmt. Während beim Rhesus-Affen 14 Tage p.a. 22 - 26 % der applizierten Radioaktivitätsdosis mit dem Urin und 4o - 52 % mit den Faeces eliminiert worden waren (insgesamt 62 - 78 %), wurden beim Totenkopf-

öffchen in demselben Zeitraum nur 1 - 5 % der Radioaktivitätsdosis mit dem Urin und ca. 9o % mit den Faeces eliminiert. Ca. 1 % wurden insgesamt bei beiden Versuchen im Fell bestimmt (45).

Beim Menschen wurde nach Inhalation von Δ^9-THC-^{14}C das Maximum im Blut 15 Minuten p.a. gefunden (47) und nach oraler Applikation von o,3 mg/kg Δ^9-THC-^{14}C im Plasma 3 Stunden p.a. (99, 159). Die Resorptionsquote wird nach oraler Applikation mit 9o - 95 % der applizierten Radioaktivitätsdosis angegeben (99). Untersuchungen nach intravenöser Applikation (o,5 mg Δ^9-THC-^{14}C) liegen an erfahrenen und unerfahrenen Marihuana-Konsumenten vor. Der Radioaktivitätsabfall im Plasma erfolgt bei beiden Gruppen anfangs schnell, später langsam. Es wurden insgesamt 3 Halbwertszeiten ermittelt, bei unerfahrenen Probanden 14 Minuten, 136 Minuten und 56 Stunden und bei erfahrenen Marihuana-Konsumenten 1o Minuten, 112 Minuten und 27 Stunden. Die Gesamt-Radioaktivitätselimination betrug bei beiden Gruppen ca. 7o % innerhalb von 7 Tagen, davon entfielen ca. 2o % (unerfahrene Probanden) bzw. ca. 3o % der applizierten Dosis (erfahrene Marihuana-Konsumenten) auf den Urin (98, 99, 1oo, 1o1).

Der Metabolismus von Δ^9- und Δ^8-THC wurde an verschiedenen Spezies in vitro und in vivo untersucht. In-vitro-Untersuchungen von Δ^9-THC mit Lebermikrosomenfraktionen von Mäusen (26), Ratten (22, 26, 72, 125, 126, 155, 156), Kaninchen (7, 128, 156) und Menschen (26, 156) ergaben als Hauptmetaboliten 11-Hydroxy-Δ^9-THC. Außerdem wurde jeweils 11,8α-Dihydroxy-Δ^9-THC identifiziert. Beim Kaninchen wurde zusätzlich noch 8β-Hydroxy-Δ^9-THC gefunden (156). Die Untersuchung einer Lungenmikrosomenfraktion von Ratten ergab außer 11-Hydroxy-Δ^9-THC noch 2 nicht näher identifizierte Metabolite, die von Lebermikrosomenfraktionen nicht gebildet wurden (125, 126) bzw. 11-Hydroxy-Δ^9-THC und 8,11-Dihydroxy-Δ^9-THC (72). Bei Inkubation von Δ^9-THC

mit Mikrosomenfraktionen verschiedener Organe der Maus wurde eine Metabolisierungsrate von 8o % in der Leber, von 14 % in den roten Blutkörperchen und von 9 % in der Milz gefunden. Gehirn und Dünndarm zeigten eine vernachlässigbar kleine Metabolisierungsrate (26). In einer anderen In-vitro-Untersuchung mit Dünndarmbiopsien von Ratte und Mensch wurde dagegen eine Metabolisierungsrate von Δ^9-THC beim Menschen bis 21 % gefunden. Der Hauptmetabolit entsprach 11-Hydroxy-Δ^9-THC (57). Mikrosomenfraktionen von Nieren und Gehirn der Ratte waren stoffwechselinaktiv (72). In der Lebermikrosomenfraktion von Totenkopfäffchen wurden nach Inkubation mit Δ^9-THC ein 8-Keto-Δ^9-THC und ein 8,9-Epoxyd von Δ^9-THC isoliert (6o).

In-vitro-Untersuchungen von Δ^8-THC mit Lebermikrosomenfraktionen liegen von Ratten, Hunden und Totenkopfäffchen vor. Bei der Ratte wurde 11-Hydroxy-Δ^8-THC, 7α,11-Dihydroxy-Δ^8-THC sowie 7β,11-Dihydroxy-Δ^8-THC gefunden (43, 156), beim Hund 1'-Hydroxy-Δ^8-THC und 3'-Hydroxy-Δ^8-THC (111) und beim Totenkopfäffchen 7-Keto-Δ^8-THC, 7β-Hydroxy-Δ^8-THC und 7α-Hydroxy-Δ^8-THC (6o).

Diese Ergebnisse stimmen mit den In-vivo-Untersuchungen im wesentlichen überein. Alle Autoren geben eine schnelle und fast vollständige Metabolisierung an. Qualitative Unterschiede zwischen den verschiedenen Spezies sind aufgrund der bis jetzt gewonnenen Ergebnisse wahrscheinlich.

11-Hydroxy-Δ^9-THC wurde in vivo bei Mäusen (26, 55, 142), Ratten (149 a), Kaninchen (7), Affen (71) und Menschen (99, 157) gefunden und das korrespondierende 11-Hydroxy-Δ^8-THC bei Mäusen (26, 142), Ratten (43) und Kaninchen (13, 21). Von Mäusen (26), Ratten (121, 149 a) und Menschen (99, 157) wurde außerdem 8,11-Dihydroxy-Δ^9-THC bzw. 8α,11-Dihydroxy-Δ^9-THC isoliert. In der Rattengalle wurde Di-

acetyl-Δ^9-THC bestimmt (121), im Kaninchenurin 1'-Hydroxy-11-carboxyl-Δ^9-THC und 2'-Hydroxy-11-carboxyl-Δ^9-THC (23) und im menschlichen Plasma 8β-Hydroxy-Δ^9-THC und 8α-Hydroxy-Δ^9-THC (157).

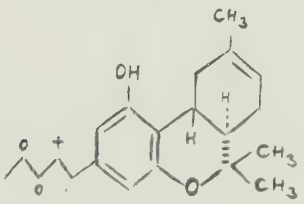
Die 11-Hydroxy-Metabolite scheinen pharmakologisch mindestens genauso oder wirksamer zu sein als die unveränderten THC's (13,26, 43, 135, 155); für 8α- und 8β-Hydroxy-Δ^9-THC (14), 7α- und 7β-Hydroxy-Δ^8-THC, 8,9-Epoxy-Δ^9-THC und 7-Keto-Δ^8-THC (118) wurde eine geringere aber für die einzelnen Metabolite unterschiedliche Wirksamkeit nachgewiesen,und die 8,11- bzw. 7,11-Dihydroxy-THC's sind nahezu unwirksam (26, 155).

3. MATERIAL und METHODIK

3.1. Material

3.1.1. Radioaktive Markierung

Für die vorliegenden Untersuchungen wurde totalsynthetisches (–) -1-Hydroxy-3-n-pentyl-6,6,9-trimethyl-Δ^8-6a,10a-trans-tetrahydro-di-benzo-(b,d)-pyran(Δ^8-THC) entweder mit einer ^{14}C-Markierung in 2'-Position oder einer ^{3}H-Markierung in 3'- und 4'-Position verwendet (Hersteller Dr. P.E. Schulze, Schering AG; Synthese in Anlehnung an die Methoden von PETRZILKA et al. (138 a), McOMIE et al. (112 a), WENKERT et al. (159 a)).



Für die meisten Untersuchungen wurde dieses radioaktive Material mit inaktivem Δ^8-THC verschnitten (totalsynthetisches Produkt; Hersteller Dr. R. Schmiechen, Schering AG; Synthese in Anlehnung an die o.g. Autoren).

Alle Präparate wurden dünnschicht- und gaschromatographisch geprüft. Die gaschromatische Reinheit des inaktiven Δ^8-THC war >98 %, die des radioaktiven ^{14}C-Präparates> 96 % und die des ^{3}H-Präparates >93 %.

Beide radioaktiven Markierungen waren chemisch stabil (Prüfung: Kochen der Substanz mit Methanol bei pH 7, mit Methanol und Salzsäure bei pH 4 und mit Methanol und Natriumbicarbonat bei pH 9 je eine Stunde lang; anschließende Destillation und Prüfung des Destillats auf ^{3}H bzw. ^{14}C).

Die spezifische Aktivität betrug für Δ^8-THC-^{14}C 23,6 mCi/mMol (75 µCi/mg) und für Δ^8-THC-^{3}H 35,8 mCi/mMol (113,8 mCi/mg).

3.1.2. Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden mit 12o g schweren männlichen * Ratten (Wistar-Stamm, Firma Brünger, Bokel), 8,6 - 11,5 kg schweren weiblichen Hunden (Züchtung Schering AG) und 5,8 - 22,o kg schweren männlichen Affen (Pavian - Papio cynocephalus - Wildfang, Bezugsquelle Firma Mann u. Miller, Nairobi, Kenya) durchgeführt.

Eine strenge Randomisierung der Ratten war aus Kapazitätsgründen nicht möglich. Die Untersuchungen mit dieser Spezies wurden in 2 Gruppen, getrennt nach Applikationsart, durchgeführt, wobei der zeitliche Unterschied 4 Wochen betrug.

Während der Untersuchungen (Ausnahme bei Versuchsbeginn) wurden die Tiere normal gefüttert. Die Nahrung bestand bei Ratten aus Trockenfutter (Altromin (R), Firma Altrogge, Lage, Lippe), bei Hunden aus frischem Mischfutter und bei Affen aus frischen Mischvegetabilien. Wasser stand Ratten und Hunden ad libitum zur Verfügung. Den Hunden und Affen wurde von 12 Stunden vor Applikation der Substanz bis 12 Stunden nach Applikation das Futter entzogen, um Erbrechen vorzubeugen und gleichmäßige Resorptionsbedingungen zu schaffen.

3.1.3. Lösungsmittel, Reagentien, Scintillationslösungen

Alle Reagentien und Lösungsmittel waren vom Reinheitsgrad pro analysi ; Bezugsquelle Fa. Merck, Darmstadt. Die Scintillationschemikalien waren Originalsubstanzen der Fa. Packard Instr., La Grange, Ill., Naphthalin von der Firma Riedel de Haen, Seelze/Hannover.

---

* Weibliche Tiere wurden nur bei einem Versuch verwendet, bei dem Urin und Galle nach Applikation von Δ^8-THC-^{14}C kurzzeitig fraktioniert werden sollten.

Scintillationslösungen

A	B	C	D
loo,o g Naphthalin lo,o g PPO +) o,25g POPOP *) ad looo ml Dioxan	o,8 g POPOP 11,o g PPO ad looo ml Toluol	loo,o g Naphthalin 5,o g PPO o,3 g POPOP 4oo ml Dioxan 4oo ml Toluol	Scintillations-lösung B/ Methanol 3 : 1

3.1.4. Galenik, Dosierung

Für alle intravenösen Untersuchungen an Ratte, Hund und Affe und die oralen Untersuchungen an der Ratte wurde in Anlehnung an die Methode von KLAUSNER und DINGELL (93) eine Zubereitung von Δ^8-THC in Polyäthylenglykol 3oo/Seretin 1 : 4 (Seretin (R), Humanserum, Behringwerk AG, Marburg) verwendet. Die orale Applikation erfolgte bei Hund und Affe in Gelatinekapseln.

Die Dosis betrug bei der Ratte jeweils 1 mg/kg (56 µCi ^{14}C/kg; 113,8 µCi ^{3}H/kg; Applikationsvolumen o,5 ml/Tier)*, beim Hund o,4 mg/kg (5,7 bzw. 2o µCi ^{14}C/kg; 22,8 µCi ^{3}H/kg; Applikationsvolumen i.v. ca. 2 ml/Tier) und beim Affen o,2 mg/kg (9 bzw. 15 µCi ^{14}C/kg; 22,8 µCi ^{3}H/kg; Applikationsvolumen i.v. 1,2 - 2 ml/Tier je nach Körpergewicht).

+) 2,5-Diphenyloxazol
*) 2,2'-p-Phenylen-bis-(5-phenyl-oxazol)

*) Für die Ganztierautoradiographie mußte wegen der zu niedrigen spezifischen Aktivität von Δ^8-THC-^{14}C die doppelte Dosis gegeben werden.

Beim Affen ist diese Dosis nach intravenöser Applikation psychotomimetisch aktiv (37). Bei der Ratte ist unter der vorliegenden Dosierung (i.v.) ebenfalls eine zentrale Wirkung erkennbar (133). Beim Hund liegt die niedrigste untersuchte Dosis (i.v.) mit psychotomimetischer Wirkung bei o,5 mg/kg (59).

Zur Bestimmung der enteralen Reabsorption bzw. Absorption von Δ^8-THC und/oder seinen Metaboliten an der Ratte wurde die nach intravenöser bzw. oraler Δ^8-THC-^{3}H-Applikation bis 4 Stunden p.a. gesammelte Galle auf lo $\mu g^3H/ml$ eingestellt und jeweils 2 ml dieser Galle anderen "Gallefisteltieren" intraduodenal appliziert.

3.2. Methodik

3.2.1. Tabellarische Uebersicht

Radioaktive Markierung	Tierspezies, -anzahl, -gewicht	Untersuchung	Untersuchungszeitraum bzw. Zeitpunkt p.a.	Applikationsart	Dosis
^{14}C	6 Ratten; 12o g	^{14}C-Elimination mit Urin und Faeces	7 d	i.v.	1 mg/kg; 56µCi/kg
^{14}C	4	^{14}C-Blutspiegel	7 d	i.v.	1 mg/kg; 56µCi/kg
^{14}C	2	^{14}C-Elimination mit der Expirationsluft	7 d	i.v.	1 mg/kg; 56µCi/kg
^{14}C	je 4 Ratten; 12o g	^{14}C-Verteilung quantitativ	15', 3o', 1^h, 2^h, 8^h, 24^h	i.v.	1 mg/kg; 56µCi/kg
^{14}C	6 Ratten; 12o g	^{14}C-Verteilung quantitativ	7 d	i.v.	1 mg/kg; 56µCi/mg
^{14}C	je 1 Ratte; 1oo g	Ganztierautoradiographie	3o', 1^h, 2^h 8^h, 24^h, 15'	i.v.	2 mg/kg; 15oµCi/kg
^{14}C	6 Ratten; 12o g	^{14}C-Elimination mit Urin und Faeces	7 d	p.o.	1 mg/kg; 56µCi/kg
^{14}C	4	^{14}C-Blutspiegel	7 d	p.o.	1 mg/kg; 56µCi/kg
^{14}C	2	^{14}C-Elimination mit der Expirationsluft	7 d	p.o.	1 mg/kg; 56µCi/kg
^{14}C	4 Ratten; 12o g	^{14}C-Elimination mit Urin, Galle und Faeces	24 h	p.o.	1 mg/kg; 56 µCi/kg
^{14}C	je 4 Ratten; 12o g	^{14}C-Verteilung quantitativ	1h, 2h, 8h, 24 h	p.o.	1 mg/kg; 56 µCi/kg
^{14}C	6 Ratten; 12o g	^{14}C-Verteilung quantitativ	7 d	p.o.	1 mg/kg; 56µCi/kg

Radioaktive Markierung	Tierspezies, -anzahl, -gewicht	Untersuchung	Untersuchungs-zeitraum bzw. Zeitpunkt p.a.	Applikations-art	Dosis
^{14}C	je 1 Ratte; 1oo g	Ganztierauto-radiographie	1h,2h,8h,24h	p.o.	2 mg/kg; 15oµCi/kg
^{3}H	3 Ratten; 12o g	Spirometrie	3o h	i.v.	1 mg/kg; 113,8 µCi/kg
^{3}H	6 Ratten; 12o g	^{3}H-Elimination mit Urin und Galle	24 h	i.v.	1 mg/kg; 113,8 µCi/kg
^{3}H	5 Ratten; 12o g	^{3}H-Elimination mit der Galle; Bestimmung der enteralen Absorption	48 h	i.d.	2 mlGalle = 2o µg ^{3}H/ Tier
^{3}H	7 Ratten; 12o g	^{3}H-Elimination mit Urin und Galle	48 h	p.o.	1 mg/kg; 113,8 µCi/kg
^{3}H	5 Ratten; 12o g	^{3}H-Elimination mit der Galle; Bestimmung der enteralen Reabsorption	48 h	i.d.	2ml Galle = 2oµg ^{3}H/ Tier
^{14}C	2 Hunde; Nr.1 9,2kg Nr.2 8,9kg	^{14}C-Blut-und Plasmaspiegel; ^{14}C-Elimination mit Urin und Faeces; ^{14}C-Elimination mit der Expirationsluft	21 d 26 h	i.v.	o,4mg/kg; 5 µCi/kg
^{14}C	1 Hund; Nr. 1	^{14}C-Verteilung quantitativ	21 d	i.v.	o,4 mg/kg; 5 µCi/kg

Radioaktive Markierung	Tierspezies, -anzahl, -gewicht	Untersuchung	Untersuchungs-zeitraum bzw. Zeitpunkt p.a.	Appli-kations-art	Dosis
^{14}C	2 Hunde; Nr.3 lo,4 kg Nr.4 8,6 kg	^{14}C-Blut-und Plasmaspiegel; ^{14}C-Elimination mit Urin und Faeces	14 bzw. 21 d	p.o.	o,4 mg/kg; 2o bzw. 7 µCi/kg
^{14}C	1 Hund; Nr. 4	^{14}C-Elimination mit der Expira-tionsluft	26 h	p.o.	o,4 mg/kg; 7 µCi/kg
^{14}C	1 Hund; Nr. 3	^{14}C-Elimination mit dem Speichel	8 d	p.o.	o,4 mg/kg; 2o µCi/kg
^{14}C	1 Hund; Nr. 3	^{14}C-Verteilung quantitativ	14 d	p.o.	o,4 mg/kg; 2o µCi/kg
^{14}C	1 Hund; Nr. 5 11,5kg	^{14}C-Plasmaspiegel ^{14}C-Elimination mit Galle, Urin u. Faeces	6 d 3 d 7 d	p.o.	o,4 mg/kg; 7 µCi/kg
^{3}H	2 Hunde; Nr.6 lo,5kg Nr.7 8,9kg	Plasmaspiegel; ^{3}HOH-Bestimmung im Plasmadestillat	2 d	i.v.	o,4 mg/kg; 22,8µCi/kg
^{14}C	2 Affen; Nr.1 lo,okg Nr.2 6,okg	^{14}C-Blut-und Plasmaspiegel; ^{14}C-Elimination mit Urin und Faeces	14d, 28d	i.v.	o,2 mg/kg; 9 µCi/kg
^{14}C	1 Affe; Nr.1	Expirationsluft	12 h	i.v.	o,2 mg/kg; 9 µCi/kg
^{14}C	1 Affe; Nr. 1	^{14}C-Verteilung (quantitativ)	14 d	i.v.	o,2 mg/kg; 9 µCi/kg
^{14}C	2 Affen; Nr.3 lo,1 kg Nr.4 5,8 kg	^{14}C-Blut- und Plasmaspiegel; ^{14}C-Elimination mit Urin und Faeces	14 d, 24 d	p.o.	o,2 mg/kg; 15µCi/kg

Radioaktive Markierung	Tierspezies, -anzahl, -gewicht	Untersuchung	Untersuchungs-zeitraum bzw. Zeitpunkt p.a.	Appli-kations-art	Dosis
^{14}C	1 Affe; Nr. 3	^{14}C-Verteilung quantitativ	14 d	p.o.	o,2 mg/kg; 15µCi/kg
^{3}H	2 Affen; Nr.5 22 kg Nr.6 9,3kg	Plasmaspiegel; ^{3}HOH-Bestimmung im Plasmadestillat	2 d	i.v.	o,2 mg/kg; 22,8 µCi/kg

3.2.2. Blutkontrolluntersuchungen

Um Störungen des hepatobilären Systems und der Nierenfunktion bei den für die Untersuchungen verwendeten Hunden und Affen auszuschließen sowie zur Erfassung derartiger Störungen während der Untersuchungen, wurden vor Versuchsbeginn und zu verschiedenen Zeiten nach Applikation von Δ^8-THC Bilirubin, alkalische Phosphatase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Kreatinin und zusätzlich Glykose bestimmt. Der Hämatokritwert wurde vor allem im Hinblick auf die wiederholten Blutabnahmen am 1. Versuchstag kontrolliert.

Alle Tests wurden nach dem Programm "Klinik und Labor" von Boehringer Mannheim GmbH mit den gebrauchsfertigen Biochemica Test-Combinationen durchgeführt (alkalische Phosphatase nach der 3-Minuten-Methode, GOT und GPT nach der UV-Monotest (R)-Methode, Bilirubin als Gesamtbilirubin). Bei allen Bestimmungen mit Ausnahme von Glukose wurde Serum verwendet, für Glukose heparinisiertes Blut. Hämatokrit wurde mit heparinisiertem Blut nach HEDIN (6ϕ) bestimmt.

3.2.3. Prüfung der radioaktiven Markierung auf Stoffwechselstabilität

Die Stoffwechselstabilität beider Markierungen wurde an allen drei Spezies untersucht, Δ^8-THC-^{3}H nach intravenöser Applikation, Δ^8-THC-^{14}C sowohl nach intravenöser als nach oraler Applikation an Ratte und Hund und nur nach intravenöser Applikation am Affen.

3.2.3.1. Δ^8-THC-^{3}H

Hierbei wurde ein aliquoter Teil des Körperwassers auf Tritiumwasser geprüft, bei der Ratte spirometrisch nach der Methode von WENZEL et al. (161, 162) und bei Hund und Affe durch Vakuum-Gefrierdestillation von Plasma.

^{3}H-Markierungen können im Organismus oxydativ entfernt werden. Dabei kann entweder eine Dehydrierung (Δ^8-THC-^{3}H + $NAD^+/NADP^+$ $\xrightarrow{\text{Dehydrogenasen}}$ Δ^8-THC[dehydrierte Form] + $NAD^3H/NADP^3H$ $\xrightarrow{\text{Atmungskette}}$ ^3HOH im Körperwasser) oder eine Hydroxylierung (Δ^8-THC-^{3}H + $NADPH+O_2+H^+$ $\xrightarrow{\text{Hydroxylasen}}$ Δ^8-THC-OH+$NADP^+$ + ^3HOH im Körperwasser) erfolgen. Es entstehen somit bei der Oxydation von 1 Molekül Δ^8-THC-$^3H_2$ (3,4) ein oder zwei Moleküle ^3HOH, je nachdem ob die Oxydation an beiden markierten Positionen oder nur an einer stattfindet. Dieses Tritium-Wasser vermischt sich nach ca. 2o Minuten bis 1 Stunde, je nach Spezies (18, 123), mit dem Gesamtwasser des Körpers und kann dann sowohl im Atemwasser als auch im Blut oder Urin bestimmt werden.

Zur Spirometrie wurden die Ratten nach Applikation von Δ^8-THC-^{3}H in die Schwanzvene einzeln in einen kleinen Vakuumexsikkator gesetzt, durch den kontinuierlich getrocknete Luft gesaugt wurde (Trockenmittel: Schwefelsäure, Phosphorpentoxyd; Vakuumpumpe: Gebr. Becker GmbH, Wuppertal). Während der 3o-stündigen Versuchsdauer waren die Tiere ohne Wasser und Futter. Der in der Expirationsluft der Tiere enthaltene Wasserdampf wurde in einer Kühlfalle (Kühlmittel: flüssige Luft) ausgefroren. Die Fraktionierung des Atemwassers erfolgte zweistündlich zunächst bis 8 Stunden p.a. und erneut von 24 bis 3o Stunden p.a. In einem aliquoten Teil des Atemwassers wurde die spezifische ^{3}H-Radioaktivität direkt als $\mu Ci^3H/ml$ bestimmt.

Hunde und Affen wurden nach Applikation der Substanz in die Vena cephalica einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten ohne Wasser- und Futterzufuhr. Blutentnahmen erfolgten stündlich bis lo Stunden p.a. und außerdem 24 und 48 Stunden p.a. durch Einzelpunktion. Plasma wurde wie unter 3.2.4.2. beschrieben, gewonnen. Jeweils 1 ml Plasma wurde einer Vakuumgefrierdestillation unterworfen (modifizierte Apparatur nach WENZEL et al., [16o]; Vakuumpumpe: Typ PD 3o L, Firma Leybold-Heraeus, Hanau; Vakuum: lo^{-3} Torr; Kühlmittel: flüssige Luft). In je o,5 ml Destillat

wurde die spezifische ^3H-Radioaktivität direkt als $\mu Ci\,^3H/ml$ bestimmt.

Nach Umrechnung der applizierten Δ^8-THC-^3H-Dosis auf das Gesamtkörperwasser, das nach RATHBUN und PACE bei der Ratte 62 % des Körpergewichtes beträgt (14o) * läßt sich die Mindest-Oxydation/Hydroxylierung wie folgt berechnen:

$$100 \times \frac{\mu Ci\ ^3HOH/ml\ Körperwasserdestillat}{\mu Ci\ appl.\ \Delta^8\text{-THC-}^3H_2\ (3',4')/ml\ Körperwasser} =$$

Mindestoxydation/Hydroxylierung an C-3' und/oder C-4' in %.

3.2.3.2. Δ^8-THC-^{14}C

Diese Markierung wurde bei allen Spezies spirometrisch geprüft, d.h. die quantitativ bzw. in Intervallen gesammelte Expirationsluft wurde auf $^{14}CO_2$ untersucht. Bei denselben Tieren wurden außerdem noch die Exkremente quantitativ und fraktioniert gesammelt und bei Hund und Affe der Blutspiegel bestimmt (Versuchsbedingungen siehe unter 3.2.4.).

Ratte: Die Tiere befanden sich einzeln in speziellen hermetisch abgeschlossenen Stoffwechselkäfigen, die eine Futter- und Trinkwasserversorgung ermöglichten. Durch diese Käfige wurde kontinuierlich Luft gesaugt. Die ausgeatmete ^{14}C-Radioaktivität wurde in hintereinander geschalteten Waschflaschen

---

* bei Hunden und Affen wurde derselbe Wert zugrunde gelegt

mit Glasfritteneinsatz absorbiert (1. Flasche Butanol, 2. und 3. Flasche Aethanolamin, 4. Flasche gesättigtes Barytwasser; Butanol sollte mögliche ^{14}C-Molekülbruchstücke lösen, und Barytwasser diente als Kontrolle einer vollständigen CO_2-Absorption durch Aethanolamin).

Hund, Affe: Der Kopf der Tiere befand sich unter einer abgeschlossenen Atemmaske, durch die kontinuierlich Luft gesaugt wurde. Die ausgeatmete ^{14}C-Radioaktivität wurde, wie bei der Ratte beschrieben, aufgefangen. Wegen des größeren Luftvolumens wurden hier 4 statt 2 Waschflaschen mit Aethanolamin verwendet. Beim Hund wurde die Expirationsluft von o - 4, 6 - 1o und 24 - 26 Stunden gesammelt und beim Affen von o - 12 Stunden.

3.2.4. Absorption, Invasion, Elimination

Von Δ^8-THC-^{14}C wurde an allen drei Spezies nach intravenöser und oraler Applikation der ^{14}C-Blut- und Plasmaspiegel (bei der Ratte nur Blutspiegel) sowie die ^{14}C-Elimination mit Urin und Faeces bis mindestens 7 Tage p.a. bestimmt.
Ein Vergleich von Plasma- und Vollblutwerten sollte Aufschluß über das Ausmaß der ^{14}C-Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile geben.

Bei einem Hund (orale Applikation) wurde außerdem noch die ^{14}C-Elimination mit dem Speichel bis 8 Tage p.a. bestimmt.

Die ^{14}C-Verteilung im Organismus wurde an der Ratte nach intravenöser und oraler Applikation zu verschiedenen Zeiten quantitativ und autoradiographisch ermittelt. Die Fest-

legung der Zeitpunkte dieser Verteilungsuntersuchungen sowie des Blutspiegels an der Ratte erfolgte aufgrund von Vorversuchen.

Bei Hund und Affe wurde für jede Applikationsart am Ende der Ausscheidungsversuche (14 bzw. 21 Tage p.a.) eine ^{14}C-Verteilung zur Vervollständigung der Bilanzen und ggf. Ermittlung von deep compartments vorgenommen.

Die gastrointestinale Absorption nach oraler Δ^8-THC-^{14}C-Applikation wurde an zwei Spezies anhand der ^{14}C-Elimination mit der Galle bestimmt, an der Ratte bis 24 Stunden p.a., am Hund bis 3 Tage p.a.

Mit der ^{3}H-markierten Verbindung wurde nur die enterale Reabsorptionsquote nach oraler Applikation bzw. die enterale Absorptionsquote nach intravenöser Applikation an der Ratte untersucht. Zu diesem Zweck wurde zunächst sowohl nach oraler als nach intravenöser Applikation die Galle quantitativ gesammelt. Die mit dieser Galle bis 4 Stunden p.a. eliminierte ^{3}H-Radioaktivität wurde dann anderen "Gallefistel-tieren" intraduodenal appliziert und wiederum die Elimination mit der Galle gemessen.

3.2.4.1. Applikation

Die intravenöse Applikation der Substanz erfolgte bei der Ratte in eine Schwanzvene, bei Hund und Affe in die Vena cephalica, die orale Applikation bei der Ratte per Schlundsonde, bei Hund und Affe in Gelatinekapseln mit Hilfe eines für diesen Zweck konstruierten "Applikators". In einigen Versuchen an der Ratte wurde das Präparat nach Laparotomie intraduodenal appliziert.

3.2.4.2. Blut, Plasma

Blut wurde bei der Ratte nach der Methode von NOELLER (13o) aus dem retroorbitalen Venenplexus entnommen, bei Hund und Affe bis 1o bzw. 12 Stunden p.a. über eine in der Vena saphena parva liegende Braunüle und später durch Einzelpunktion vorwiegend der Vena cephalica. Als Antikoagulans diente Heparin.

Plasma wurde durch 1o Minuten lange Zentrifugation bei 4.ooo U/min. gewonnen (Zentrifuge Firma Linke, Wertheim).

3.2.4.3. Urin, Faeces

Zur Gewinnung von Urin und Faeces wurden alle Tiere einzeln in entsprechenden Stoffwechselkäfigen gehalten, die ein getrenntes quantitatives Auffangen der Exkremente ermöglichten.

Zur kurzzeitigen fraktionierten Gewinnung des Urins am 1. Versuchstag bei einem Rattenversuch (siehe unter 3.2.4.5.) und bei allen Hunde- und Affenversuchen wurden die Tiere katheterisiert (Ratte ♀: Polyäthylenschlauch, Ø 1 mm; Hund ♀: Ballonkatheter Nr. 12; Affe ♂: Katheter Nr. 7 - 9; beide Katheter Firma Rüsch, Rommelshausen).

Bis maximal 12 Stunden p.a. waren alle Hunde in Seitenlage und die Affen in Rückenlage fixiert.

3.2.4.4. Speichel (Hund)

Die Speichelabnahme erfolgte mit einer Eppendorf-Pipette.

3.2.4.5. Galle

Ratte: Die Tiere wurden am Versuchstag in Aethernarkose laparotomiert und ein Polyäthylenschlauch (Ø 1 mm) unmittelbar an der Papilla duodeni major in den Ductus choledochus eingeführt und fixiert. Nach Schließung der Bauchdecke wurden die Tiere in Zwangskäfige gebracht und eine halbe Stunde lang beobachtet. Tiere mit verminderter Gallesekretion wurden danach verworfen. Die weitere Versuchsdurchführung erfolgte an wachen Tieren.

Diese Versuchsanordnung ermöglicht ein quantitatives, fraktioniertes Auffangen der Galle.

Wurde gleichzeitig der Urin kurzzeitig über einen Katheter fraktioniert, bekamen die Tiere alle 2 Stunden bis 12 Stunden p.a. je 2 ml Leitungswasser per Schlundsonde.

Hund:Bei dieser Spezies wurde eine sogenannte chronische Choledochusfistel 4 Wochen vor Versuchsbeginn angelegt. Die Operation erfolgte unter einer Polamivet – Combelen – Kombinationsnarkose (Polamivet (R) Firma Hoechst, Frankfurt,

Combelen (R), Firma Bayer, Leverkusen). Nach Legierung der Gallenblase am Blasenhals und Absaugen des Blaseninhalts wurde 2 cm cranial der Papilla Duodeni major je ein Polyäthylenschlauch (Ø 3 mm) in cranialer und kaudaler (bis in das Duodenum) Richtung in den Ductus choledochus eingeführt und fixiert. Durch 2 Oeffnungen in der Bauchdecke wurden die beiden Schläuche extracorporal gelegt und miteinander verbunden. Durch entsprechende Vorrichtungen wurden sie vor äußeren Einflüssen geschützt. Der Hund ist so frei beweglich. Um Verstopfungen der Schläuche vorzubeugen, wurden sie täglich mit steriler o,9 %iger Kochsalzlösung durchspült.

Zur kurzzeitigen Fraktionierung der Galle war das Tier am 1. Versuchstag in Seitenlage fixiert. Später wurde es in einem Stoffwechselkäfig gehalten, wobei die Galle in einem Gummiballon aufgefangen wurde, der wiederum durch entsprechende Vorrichtungen geschützt war.

Solange die Galle gesammelt wurde, erfolgte eine tägliche Substitution mit 1,5 g Ochsengalle.

3.2.4.6. Verteilung in Organen und Geweben (quantitativ)

Alle Tiere wurden in Narkose (Ratte: Aether; Hund und Affe: Evipan) entblutet, die Ratte durch Punktion der Aorta, Hund und Affe über

einen in der Arteria carotis communis implantierten Katheter. Von Hund und Affe wurde zuvor noch Liquor cerebrospinalis durch Zisternalpunktion gewonnen. Die meisten Organe und Gewebe wurden in toto entnommen, von Muskel, Haut, Fett, Lymphknoten, Nerven und vom Restkörper der großen Tiere je ein aliquoter Teil. Die Probenentnahme erfolgte sofort nach Eintreten des Exitus. Während das Fettgewebe bei der Ratte nicht differenziert werden konnte, wurden bei Hund und Affe Stamm-, Nieren-, Mesenterialfett, subkutanes Fett und Fett im Bereich der Geschlechtsorgane getrennt bestimmt.

3.2.4.7. Ganztierautoradiographie

Diese Methode stellt eine wertvolle Ergänzung zu den quantitativen Untersuchungen der einzelnen präparierten Organe und Gewebe dar. Sie zeigt die relative Aktivitätsverteilung in den Organen, Geweben und Gewebsflüssigkeiten und weist unter Umständen auf selektive Anreicherungen in solchen Organteilen und Gewebsstrukturen hin, die aus präparations- und meßtechnischen Gründen sonst nur schwer zugänglich sind.

Die vorliegenden Autoradiographien an der Ratte wurden in Anlehnung an die ULLBERG-Technik (15o, 151) hergestellt. Die Tiere wurden zu verschiedenen Zeiten nach Applikation von Δ^8-THC-^{14}C mit Aether narkotisiert und in einer Aceton-Trockeneis-Kältemischung (ca. - 7o° C) eingefroren. Bei - 2o° C wurden vom gesamten Tierkörper 2oµm dicke Sagittalschnitte angefertigt (Kryostat: Firma W. Dittes,

Heidelberg; Mikrotom: Modell K, Firma Jung, Heidelberg), wovon eine Auswahl zur Autoradiographie benutzt wurde. Jeder Schnitt war an transparenter Klebefolie fixiert (Scotch tape No. 688, Minnesota Mining and Manufactoring Comp.). Die Trocknung der Schnitte erfolgte bei - 2o° C. Die getrockneten Schnitte wurden in engen Kontakt mit Kodirex (R) -Röntgenfilm (Eastman Kodak) gebracht und bei - 2o° C exponiert. Durch Stichproben wurde die optimale Expositionszeit ermittelt (orale Applikation: jeweils 7 $^1/_2$ Wochen; intravenöse Applikation: von 15 Minuten bis 2 Stunden p.a. je 2 Wochen; 8 und 24Stunden p.a. je4$^1/_2$Wochen). Für die Entwicklung der belichteten Filme wurde Gaevert G 15o-Entwickler (Firma Agfa-Gaevert) verwendet.

Zwecks Ausschluß von Artefaktbildungen wurden simultan mit den ^{14}C-Präparaten Kontrollpräparate hergestellt.

Die vorliegenden Autoradiogramme sind Positivdarstellungen, d.h. Schwärzung stellt Radioaktivität dar. ^{14}C-Konzentrationsvergleiche sind auch bei gleicher Expositionszeit nur innerhalb eines Autoradiogrammes möglich, denn durch die verschiedenen Manipulationen während des Entwicklungsprozesses (für die Papierabzüge mußten erst Negative von den Originalen angefertigt werden usw.) können Veränderungen der Grau- und Schwarz-Nuancierungen bewirkt werden.

3.2.5. Aufbereitung des biologischen Materials und Radioaktivitätsmessung

Alle Proben wurden dreifach bestimmt; Speichel einfach.

3.2.5.1. Urin

Der Urin wurde mit dem Spülwasser aus Katheter bzw. Käfig vereinigt und je o,5 ml direkt unter Zusatz von 2o ml Scintillatorlösung A gemessen.

3.2.5.2. Galle

Die Galle wurde mit Wasser ca. 1 : lo verdünnt und o,2 ml davon direkt unter Zusatz von 2o ml Scintillatorlösung A gemessen.

3.2.5.3. Speichel

o,1 ml Speichel wurden direkt unter Zusatz von 2o ml Scintillatorlösung A gemessen.

3.2.5.4. Blut

o,o5 (Ratte) bzw. o,5 (Hund und Affe) ml Blut wurden auf trichterförmig gefaltete Substanzträger aus aschefreiem Filterpapier (Selecta (R), Rundfilter Ø 3,5 cm, Nr. 15o7, Firma Schleicher + Schüll, Dassel), die mit Kollodium imprägniert waren, gebracht, bei 5o° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und in einem halbautomatischen Verbrennungsgerät verbrannt (Tri Carb Sample Oxydizer, Modell 3o5, Firma Packard Instr., La Grange, Ill.). Dabei wird $^{14}CO_2$ jeweils in 3 ml Aethanolamin absorbiert und nach

Zusatz von 8 ml Methanol und 1o ml Scintillatorlösung B gemessen. ^{3}HOH wird jeweils in 5 ml Wasser aufgenommen und unter Zusatz von 15 ml Scintillatorlösung C gemessen.

3.2.5.5. Plasma

o,2 ml Plasma wurden in derselben Weise wie unter 3.2.5.4. beschrieben zur Scintillationszählung vorbereitet.

3.2.5.6. Faeces, Organe, Gewebe (einschließlich Restkörper)

Die Proben wurden gefriergetrocknet (Gefriertrocknungsanlage von WKF, Hanau, Typ L 2; Betriebsbedingungen: $-4o^{0}$ C, $1o^{-2}$ Torr), homogenisiert und je 5o mg (Restkörper 1oo mg) wie unter 3.2.5.4. beschrieben zur Scintillationszählung vorbereitet. Von den Faeces war das Trockengewicht bekannt und von den Organen und Geweben Trocken- und Feuchtgewichte. Das Fettgewebe wurde mit Methanol/Toluol 1:1 extrahiert. 1 ml des Extraktes wurde direkt in 2o ml Scintillator B gemessen. Der Rückstand wurde im getrockneten Zustand homogenisiert und weiter wie die übrigen Organe behandelt.

3.2.5.7. Expirationsluft ($^{14}CO_2$), Expirationswasser und Plasmadestillat (^{3}HOH)

Butanol bzw. Aethanolamin, in dem das ^{14}C der Expirationsluft gelöst bzw. absorbiert worden war, wurde 1 : 1 mit Methanol verdünnt und je 1 ml davon unter Zusatz von Scintillatorlösung D gemessen. Je o,5 ml Expirationswasser und Plasmadestillat wurden direkt unter Zusatz von 2o ml Scintillatorlösung A gemessen.

3.2.5.8. Scintillationszählung

Alle Radioaktivitätsmessungen erfolgten mit einem Tri Carb Liquid Scintillation Spectrometer (R) (Typ 338o, Firma Packard Instr., La Grange, Ill.). Die Quenchkorrekturen wurden unter Verwendung einer eingebauten externen Standardeinrichtung nach der Kanalverhältnismethode vorgenommen. Die Ausbeute lag bei ^{3}H-Proben zwischen 45 und 48 %, bei verbrannten ^{14}C-Proben zwischen 57 und 6o % und bei direkt gemessenen ^{14}C-Proben zwischen 8o und 82 %. Die Berechnung erfolgte auf der Basis von Standardwerten, die für jede Meßserie präpariert wurden. Diese Standardproben enthielten entsprechendes inaktives Material (Blut, Urin, usw.) und einen aliquoten Teil der applizierten Dosis.

3.2.6. Auswertung der Meßdaten

3.2.6.1. Allgemeine Berechnung

Die Elimination der Radioaktivität mit Galle, Urin und Faeces wurde als % der applizierten Radioaktivitätsdosis berechnet. Angegeben ist jeweils die Elimination mit den Einzelfraktionen und die kumulative Elimination.

Blut- und Plasmaspiegel wurden als ng Δ^{8}-THC-^{14}C und/oder Metabolite pro ml bei der Ratte und als µg pro loo ml bei Hund und Affe sowie bei allen Spezies als % der applizierten Radioaktivitätsdosis/Gesamtvolumen berechnet. Dabei wurde für Ratten ein Blutvolumen von 56 ml/kg (81, lo7), für Hunde 93 ml/kg (52, 53) und Affen 61 ml/kg (12) zugrunde gelegt.

Die Radioaktivitätsbindung an korpuskuläre Blutbestandteile wurde aus der Differenz von Vollblut und Plasma als % der im Vollblut insgesamt vorhandenen Radioaktivitätsmenge berechnet. Dabei wurde für Hunde ein Plasmaanteil von 5o % des Vollblutes und für Affen von 6o % zugrunde gelegt. Der Plasmaanteil stellt ein Mittel aus den gefundenen Hämatokritwerten dar.

Die Radioaktivitätsverteilung in den Organen und Geweben wurde bei allen Spezies als ng Δ^8-THC-^{14}C und/oder Metabolite pro g Organfeuchtgewicht berechnet und als % der applizierten Radioaktivitätsdosis/Gesamtorgan, wenn nicht anders angegeben.

3.2.6.2. Statistische Auswertung *

Berechnet wurden, soweit möglich und sinnvoll, arithmetische Mittelwerte ($\bar{x}$) mit Standardabweichungen der Einzelwerte (s).

Für den Vergleich der beiden Versuchsserien an Ratten (orale und intravenöse Applikation) zur ^{14}C-Verteilung in Organen und Geweben wurde die univariate zweifraktionelle Varianzanalyse angewandt. Dabei wurden Blut, Leber, Großhirn, Nieren und Fettgewebe als Variable ausgewählt. Der Vergleich erstreckt sich auf die beiden Applikationsarten, die 5 Zeiten (1, 2, 8, 24 Stunden, 7 Tage) und die Wechselwirkung von Applikationsarten und -zeiten (Prüfung auf Paralleli-

---

* Für die statistischen Berechnungen danke ich Herrn Dr. Wiemann, Sektion Biometrie/Statistik, Schering AG

tät). Vor der Analyse wurden alle Werte log-transformiert, um die Proportionalität von Mittelwert und Standardabweichung zu eliminieren.

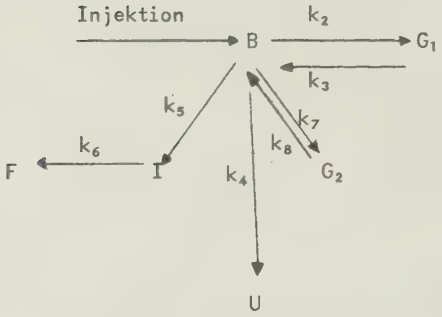
Die nähere Charakterisierung der Mittelwertsdifferenzen innerhalb einer Applikationsart erfolgte mit dem DUNNET-Test. Als Variable wurden dafür ausgewählt: Blut, Leber, Lunge, Großhirn, Kleinhirn, Milz, Nebennieren, Nieren, Muskel und Fettgewebe. Verglichen wurden die Differenzen von Blut zu allen übrigen genannten Organen je Tötungszeit und Applikationsart und die Differenzen aller genannten Organe der ersten Tötungszeit (p.o. 1 Stunde, i.v. 15 Minuten) zu den nachfolgenden Tötungszeiten, wiederum je Applikationsart. Als Signifikanzniveau wurde für alle Berechnungen 1 % bzw. 5 % festgelegt.

3.2.6.3. Kinetische Parameter

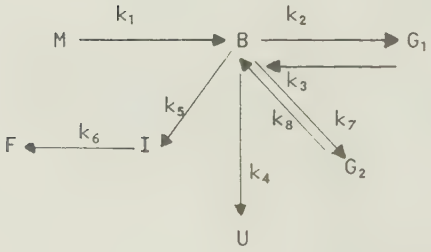
Die experimentell gefundenen Daten der Eliminationsversuche aller 3 Spezies mit ^{14}C-markiertem Δ^8-THC wurden mit Hilfe von Analogcomputersimulationen nach ROEPKE und RIEMANN (141) ausgewertet (Analogcomputer PACE TR-2o, Modell 45.o78; Variplotter 111o, Modell 99.656; beide Geräte von Electronics Associates Inc., Long Branch, New Jersey).

Damit wird - auch ohne nähere Kenntnis der Metabolite - eine gewisse Differenzierung des sehr komplexen Prozesses der Auseinandersetzung des Organismus mit dem einverleibtem Δ^8-THC-^{14}C möglich, d.h., die Größenordnungen der zeitlichen Abläufe werden ersichtlich.

Folgende Modelle wurden zugrunde gelegt:



intravenöse Applikation



orale Applikation

M = Magen

B = Gesamtblut

G_2 = Gesamtheit der Körpergewebe, die Δ^8-THC-^{14}C und/oder seine Metabolite schnell aufnehmen und relativ schnell auch wieder abgeben

G_1 = Gesamtheit der Körpergewebe, die Δ^8-THC-^{14}C und/oder seine Metabolite langsam aufnehmen und sehr langsam wieder abgeben (deep compartment)

U = Urin (kumulativ)

F = Faeces (kumulativ)

I = Intestinum

Es mußten zwei parallele Verteilungsräume (Körpergewebe) gewählt werden, weil sich die experimentell ermittelten Kurven mit einem Gewebecompartment nicht simulieren ließen. Der experimentell gefundene enterohepatische Kreislauf ist u.a. Ausdruck des zweiten Gewebecompartments.

Bei der Simulation der oralen Versuche wurde die Eingabedosis zwischen Magen (M) und Intestinum (I) aufgeteilt, da bei den Gallenfistelexperimenten von Ratte und Hund nur eine ca. 60 %ige Resorptionsquote bestimmt worden war. Durch Variieren der prozentualen Verteilung zwischen den beiden compartments läßt sich entweder die experimentell an anderen Tieren gefundene Resorptionsquote für die vorliegenden Tiere korrigieren oder überhaupt eine Resorptionsquote bestimmen, vorausgesetzt, daß die Vorgänge mit dem gewählten Modell simulierbar sind.

Für die orale und intravenöse Applikation wurde dieselbe Reaktionskinetik angenommen, d.h. ein qualitativ und quantitativ vergleichbares Stoffwechselgeschehen und dieselbe Verteilung im Organismus, abgesehen von der zeitlichen Verzögerung bei der oralen Applikation durch den Resorptionsprozeß und die unterschiedliche Dosierung bedingt durch unvollständige Resorption. Demzufolge wurden für alle oralen Versuche die bei den korrespondierenden intravenösen Versuchen gefundenen Geschwindigkeitskonstanten (k), zugrunde gelegt. Variiert wurde nur k_1 und die Einspeisung der Eingabedosis.

Aus den mit Hilfe der Analogcomputersimulation gefundenen einzelnen Geschwindigkeitskonstanten wurde die Eliminationskonstante k_e nach BERMAN et al. (15) berechnet. k_e bedeutet die Geschwindigkeitskonstante im steady state (Verteilungs- oder Fließgleichgewicht), d.h., wenn die Kinetik hauptsächlich vom Rückfluß des Präparates aus den Gewebecompartments ins Blut und von der Elimination bestimmt wird und die gesamte noch nicht ausgeschiedene Menge als einzige Variable aufgefaßt werden kann.

4. ERGEBNISSE

4.1. Blutkontrolluntersuchungen

Tabelle 1, 2

Die Untersuchungen geben keinen Anhaltspunkt für gravierende Störungen des exkretorischen Systems nach einmaliger Δ^8-THC-Applikation und der Streßsituation des ersten Versuchstages. In den ersten Tagen ist bei den Hunden nach intravenöser Applikation ein leichter Anstieg der Transaminasen ersichtlich, der sich bis spätestens 6 Tage p.a. wieder normalisiert hat. Bei den Affen ist es sicher ähnlich, wie die Untersuchung bei einem Tier 2 Tage p.a. andeutet. (Im Hinblick auf das niedrige Gewicht und dem damit sowieso schon relativ hohen Blutverlust der Affen am 1. Tag wurde auf die Kontrolluntersuchungen bei dieser Spezies in der ersten Zeit verzichtet).

Der Hämatokrit sinkt anfangs etwas ab, was nach den häufigen Blutabnahmen, vor allem nach intravenöser Applikation, zu erwarten ist.

Die Glukosewerte liegen im Bereich der Norm.

4.2. Stoffwechselstabilität beider radioaktiver Markierungen

Tabelle 3 für Δ^8-THC-^{3}H

Die ^{14}C-Markierung in C-2'-Stellung ist stoffwechselstabil. In der von Ratten bis 7 Tage p.a. quantitativ gesammelten Expirationsluft wurden nach intravenöser Applikation von Δ^8-THC-^{14}C 2 % der applizierten Radioaktivität als $^{14}CO_2$ eliminiert und nach oraler Applikation 1,5 %. Stichproben bei Hunden und Affen lassen ähnliche Werte vermuten.

Dagegen ist die ^3H-Markierung in C-3'- und/oder C-4'-Stellung nicht stoffwechselstabil. Die Prüfung eines aliquoten Teils des Körperwassers auf ^3HOH nach intravenöser Applikation von Δ^8-THC-$^3H_2$ ergab bei Ratten eine 9 %ige Oxydation oder Hydroxylierung der applizierten Dosis, bei Hunden eine 19 %ige und bei Affen eine 1o %ige. Diese Metabolisierung der Seitenkette setzte bei den Spezies schnell ein und war 4 - 5 Stunden p.a. bereits zur Hälfte erfolgt.

Ob es sich dabei um eine Hydroxylierung oder Dehydrierung handelt, wurde experimentell nicht geklärt, aber aufgrund der Position des ^3H an der aliphatischen Seitenkette kann wohl von einer Hydroxylierung ausgegangen werden.

Aus den vorliegenden Untersuchungen ist allerdings nicht zu entnehmen, ob die Hydroxylierung in 3'- und 4'-Position erfolgt ist oder nur an einer der beiden Positionen.

4.3. Blut- und Plasmaspiegel, Resorption, Elimination

Alle im folgenden aufgeführten Ergebnisse beziehen sich auf die gesamte Radioaktivität in den entsprechenden Körperflüssigkeiten, Geweben und Exkrementen, da eine Differenzierung zwischen Δ^8-THC und seinen Metaboliten nicht vorgenommen wurde.

4.3.1. Analogcomputersimulationen allgemein

Tabelle 2o; Fig. 2, 8, 9, 11, 12

Auf die Analogcomputer-Auswertung der nach oraler Applikation gewonnenen Daten mußte bei allen drei Spezies verzichtet werden, weil eine Simulation dieser Daten unter

Zugrundelegung der korrespondierenden intravenösen Daten in keinem Fall möglich war. Damit entfiel auch die Möglichkeit, auf diesem Wege die Resorptionsquote zu bestimmen.

Die für die intravenöse Applikation gefundenen Geschwindigkeitskonstanten werden im einzelnen bei den verschiedenen Spezies besprochen. Es werden nur die einzelnen k-Werte zur Charakterisierung der Kinetik herangezogen. k_e , die allgemeine Eliminationskonstante, beschreibt im vorliegenden Fall lediglich eine kleine ^{14}C-Restmenge, da sich ein steady state erst sehr spät einstellt, nämlich nach Elimination des größten Teils der Substanz bzw. seiner Metabolite. Diese ^{14}C-Restmenge wird sehr langsam eliminiert, wie aus dem sehr kleinen k_e-Wert hervorgeht. Auf die Angabe einer Halbwertzeit $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e}$ wird aus diesem Grund verzichtet.

4.3.2. Ratte

Tabelle 4 - 8 und 2o; Fig. 1, 2

Nach intravenöser Applikation von 1 mg/kg Δ^8-THC-^{14}C fällt die ^{14}C-Blutkonzentration zunächst nicht exponentiell ab, sondern zeigt einen mehrphasigen Verlauf, wobei der Konzentrationsabfall in der Anfangsphase sehr viel schneller erfolgt. Erst nach ca. 3 Tagen scheint sich ein steady state einzustellen bzw. scheint die Konzentrationskurve einer Exponentialfunktion zu folgen.

Nach oraler Applikation derselben Dosis wird das zentrationsmaximum 2 Stunden p.a. erreicht. Danach fällt

die Konzentration ab und zeigt von 4 - 8 Stunden p.a. einen plateauartigen Verlauf. Erst frühestens nach dem ersten Versuchstag entspricht der Kurvenverlauf einer Exponentialfunktion.

Die ^{14}C-Elimination mit Urin und Faeces ist bei beiden Applikationsarten vergleichbar. Es werden jeweils ca. 13 % der applizierten ^{14}C-Dosis mit dem Urin und ca. 8o % mit den Faeces bis 7 Tage p.a. ausgeschieden, davon das meiste innerhalb von 24 Stunden.

Mit der Galle werden nach oraler Applikation bis 24 Stunden 52 % der applizierten ^{14}C-Dosis eliminiert, davon fast die Hälfte bis 2 Stunden p.a. Unter Berücksichtigung der außerdem mit dem Urin bis zu diesem Zeitpunkt eliminierten ^{14}C-Menge und der in den Organen und Geweben (außer Gastro-Intestinaltrakt) gefundenen ^{14}C-Radioaktivität ergibt sich eine Resorptionsquote von ca. 6o %. Die mit ^{3}H-markierten Δ^{8}-THC durchgeführten Untersuchungen zeigen ähnliche Werte.

Nach oraler Applikation erfolgt eine enterale Reabsorption von Δ^{8}-THC und/oder seinen Metaboliten zu mindestens 57 % der Dosis und nach intravenöser Applikation eine enterale Absorption zu mindestens 72 % der Dosis. Aufgrund dieses Ergebnisses und des nur langsam abfallenden Blutspiegels sowie des nach der Prozedur der einmaligen Re-Applikation des radioaktiven Materials in Form von Galle immer noch niedrigen Anteils im Urin im Vergleich zu den übrigen Eliminationsversuchen, muß ein intensiver enterohepatischer Kreislauf angenommen werden, wobei immer polarere und damit nierengängige Metabolite entstehen.

Die Analogcomputersimulation der nach intravenöser Applikation gefundenen Daten ergab eine sehr schnelle Invasion in das allgemeine Gewebecompartment, das vor allem die stoffwechselaktiven Organe und Gewebe repräsentiert (G_2; k_7). Bei dieser Spezies ist nur die Geschwindigkeitskonstante für die fäkale Elimination, k_5, etwas höher als k_7. Der Rückfluß aus diesem compartment G_2 erfolgt dagegen relativ langsam (k_8), ebenso die Invasion in das deep compartment (G_1; k_2). Der relativ niedrige k_8-Wert kommt wahrscheinlich vor allem aufgrund des enterohepatischen Kreislaufs zustande. k_3, die Geschwindigkeitskonstante für den Rückfluß von Δ^8-THC-^{14}C und/oder seinen Metaboliten aus dem deep compartment ist sehr niedrig, womit überhaupt erst diese Bezeichnung gerechtfertigt ist. Neben k_7 (schnelle Verteilung) und k_5 (fäkale Elimination) ist erwartungsgemäß k_4, die Geschwindigkeitskonstante, die das Nierencompartment charakterisiert, groß. Allerdings erreicht dieser Wert nicht den k_5-Wert, was der experimentell gefundenen höheren ^{14}C-Elimination über das Galle-Faeces-Compartment entspricht.

Ein Vergleich beider Applikationsarten zeigt jeweils eine relativ langsame Elimination der ^{14}C-Radioaktivität aus dem Blut. Eine Parallelität beider Blutspiegelkurven ergibt sich ab 24 Stunden bis zu mehreren Tagen p.a., wobei das Niveau des intravenösen Blutspiegels 4 - 5 mal höher ist als das des oralen. Dieser ^{14}C-Konzentrationsunterschied gilt auch z.Z. des nach oraler Applikation erreichten Maximums. Entsprechend diesem unterschiedlichen ^{14}C-Konzentrationsniveau im peripheren Blut ist die ^{14}C-

Akkumulation im Organismus 7 Tage p.a. nach intravenöser Applikation nahezu viermal höher als nach oraler Applikation (3 bzw. o,8 % der applizierten Dosis). Die ^{14}C-Elimination mit den Exkrementen ist bei beiden Applikationsarten formell gleich.

4.3.3. Hund (Beagle)

Tabelle 15 - 17 und 2o; Fig. 5, 6, 7

Nach intravenöser Applikation von o,4 mg/kg Δ^8-THC-^{14}C zeigt die ^{14}C-Blutkonzentration einen mehrphasischen Verlauf mit schnellerem Konzentrationsabfall in den Anfangsphasen. Ein steady state scheint sich erst nach ca. einer Woche einzustellen.

Schon 1 Minute p.a. sind 11 - 15 % der insgesamt im Blut befindlichen ^{14}C-Menge an korpuskuläre Blutbestandteile gebunden. Innerhalb der ersten Stunde nimmt diese ^{14}C-Bindung relativ zur Gesamt-^{14}C-Menge im Blut zu (35 - 4o%) und verändert sich danach kaum noch.

Nach oraler Applikation derselben Dosis wird das ^{14}C-Konzentrationsmaximum bei einem Hund 9o Minuten p.a. und bei dem anderen Hund erst 4 Stunden p.a. erreicht. Danach fällt die Konzentration bei beiden Tieren langsam ab. Bei einem Hund kommt es zu einem erneuten Anstieg mit einem peak 7 Stunden p.a. Der Kurvenverlauf scheint erst nach mehreren Tagen einer Exponentialfunktion zu entsprechen.

Während der Verlauf beider oraler Blutspiegelkurven im wesentlichen vergleichbar ist, ist das ^{14}C-Konzentrationsniveau unterschiedlich (bei Hund 3 2 bis 3 mal höher als bei Hund 4).

Korrespondierend dazu verhält sich die relative Bindungskapazität an korpuskuläre Blutbestandteile, die bei dem Tier mit dem höheren ^{14}C-Konzentrationsniveau schneller ansteigt als bei dem anderen und insgesamt höhere Werte zeigt.

Die Gesamt-^{14}C-Elimination nach intravenöser Applikation beträgt bis zum 21. Tag etwa 9o % der applizierten ^{14}C-Dosis, wovon 25 % der applizierten ^{14}C-Dosis auf den Urin entfallen. Im Organismus verbleiben bis zu diesem Zeitpunkt 1,5 % der applizierten Dosis. 2 Tage p.a. sind über beide Eliminationswege bereits ca. 75 % der applizierten ^{14}C-Dosis ausgeschieden. Die Elimination der restlichen ^{14}C-Menge erfolgt langsam.

Die renale Elimination erreicht zwischen 4 und 6 Stunden p.a. das Maximum und ist bis lo Stunden p.a. etwa zur Hälfte abgeschlossen.

Nach oraler Applikation werden insgesamt bis zum 14. Tag über 9o % der applizierten ^{14}C-Dosis eliminiert, davon 19 bzw. 12 % der applizierten ^{14}C-Dosis mit dem Urin. Die zu diesem Zeitpunkt im Organismus bestimmte Menge beträgt o,5 % der applizierten Dosis. 2 Tage p.a. sind über beide Eliminationswege bereits mehr als 8o % der applizierten ^{14}C-Dosis ausgeschieden. Die Elimination der restlichen ^{14}C-Menge erfolgt auch hierbei langsam.

Wie bei der intravenösen Applikation wird das Maximum der renalen Elimination zwischen 4 und 6 Stunden p.a. erreicht, und bis lo Stunden p.a. ist die Hälfte ausgeschieden.

Die beiden Tiere der oralen Applikationsart unterscheiden sich also nicht in der Eliminationsgeschwindigkeit, sondern nur in der Menge des renalen Anteils. Es ist anzunehmen, daß bei Tier 3 die Resorptionsquote höher liegt als bei Tier 4.

Im Speichel ist bis 2 Tage nach oraler Applikation ^{14}C-Radioaktivität nachweisbar. Das Maximum wird 1 Stunde nach der maximalen ^{14}C-Blutkonzentration erreicht. Der in den Speichel sezernierte ^{14}C-Anteil ist um ein Vielfaches niedriger als die ^{14}C-Blutkonzentration.

Mit der Galle wurden nach oraler Applikation bei dem einen untersuchten Tier bis zum 3. Tag 44 % der applizierten ^{14}C-Dosis eliminiert, davon mehr als die Hälfte bis zur 1o. Stunde p.a. Unter Berücksichtigung der außerdem mit dem Urin eliminierten ^{14}C-Menge (9 % der applizierten ^{14}C-Dosis), der noch nach 5 Tagen erfolgten fäkalen Elimination von 6 % der applizierten ^{14}C-Dosis (Da die Galle nur bis 3 Tage p.a. extrakorporal geleitet wurde, muß der so späte ^{14}C-Faeces-Anteil aus resorbiertem ^{14}C bestehen) und der Gesamtwiederfindung von nur 89 % der applizierten ^{14}C-Dosis ergibt sich eine Resorptionsquote von ca. 6o %. Inwieweit diese 6o % auch für die beiden vorher beschriebenen Hunde (3 und 4) gelten, läßt sich schwer entscheiden. Es wurde deshalb, da sich die Analogcomputersimulation der oralen Daten nicht als möglich erwies, eine Berechnung der Resorptionsquote nach dem von DOST vorgeschlagenen Verfahren des Vergleichs der Flächen unter den Blutkonzentrationskurven nach intravenöser und oraler Applikation (Gesetz der korrespondierenden Flächen) versucht (35, 36). Das ergab einen unrealistisch niedrigen Wert, auch bei Ratten und Affen.

Die experimentell gefundenen 6o % stellen möglicherweise einen Mindestwert dar.

Die Analogcomputersimulation der nach intravenöser Applikation gefundenen Daten ergab auch bei dieser Spezies eine sehr schnelle Invasion in das allgemeine Gewebe-compartment (G_2; k_7). k_7 ist die größte Geschwindigkeitskonstante überhaupt. Der Rückfluß aus G_2 (k_8) und die Invasion in das deep compartment G_1 (k_2) erfolgen relativ langsam. Die Elimination aus dem deep compartment ist ein sehr langsamer Prozeß (k_3). Neben k_7 sind die k-Werte, die den Uebertritt der ^{14}C-Radioaktivität aus dem Blut in die Ausscheidungscompartments charakterisieren, groß und entsprechend der experimentell gefundenen unterschiedlich hohen ^{14}C-Elimination mit Urin und Faeces unterschieden ($k_4 < k_5$).

Vergleichend ergibt sich für beide Applikationsarten auch bei dieser Spezies eine langsame Elimination der ^{14}C-Radioaktivität aus dem Blut. Die Eliminationsgeschwindigkeit scheint nach einigen Tagen nach oraler Applikation etwas größer zu sein als nach intravenöser Applikation. Eine Parallelität der Blutspiegelkurven ist nur einige Stunden nach Erreichen des Maximums bei einem Tier der oralen Applikationsart im Vergleich zu den beiden Tieren der intravenösen Applikationsart angedeutet. Das Niveau des oralen Blutspiegels beträgt am ersten Versuchstag nach Erreichen des Maximums bei einem Tier nur etwa $^1/_3$ des nach intravenöser Applikation bestimmten, während bei dem anderen Tier fast dieselbe ^{14}C-Konzentration erreicht wird. Später vergrößern sich jeweils die Unterschiede zwischen beiden Applikationsarten.

Die ^{14}C-Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile scheint nach oraler Applikation höchstens geringfügig niedriger zu sein als nach intravenöser Applikation. Die ^{14}C-Akkumulation im Organismus 14 Tage p.a. ist nach intravenöser Applikation viermal höher als nach oraler Applikation. Der über die Nieren eliminierte ^{14}C-Anteil beträgt nach oraler Applikation bei dem einen Tier nur die Hälfte und bei dem anderen Tier 75 % der nach intravenöser Applikation über dieses compartment eliminierten Menge.

4.3.4. Affe (Pavian)

Tabelle 18, 19, 2o; Fig. 8, 9, 1o

Nach intravenöser Applikation von o,2 mg/kg Δ^8-THC-^{14}C zeigt die ^{14}C-Blutkonzentration auch bei dieser Spezies einen mehrphasischen Verlauf mit einem schnelleren Konzentrationsabfall in den Anfangsphasen. Ein steady state scheint sich erst später als eine Woche p.a. einzustellen.

Die Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile beträgt 1 Minute p.a. 6 - 7 % der insgesamt im Blut befindlichen ^{14}C-Menge. Sie nimmt dann relativ zum Gesamtblut bis 24 Stunden bzw. 6 Tage p.a. zu und erreicht zu diesem Zeitpunkt etwa 25 %. Die bei dem einen Affen niedrigere ^{14}C-Bindung wird möglicherweise nur durch einen höheren Plasmaanteil als Folge der häufigen Blutabnahmen im Laufe des ersten Versuchstages vorgetäuscht (Tiergewicht nur 6 kg gegenüber 1o kg bei dem anderen Affen).

Nach oraler Applikation derselben Dosis zeigt die ^{14}C-Konzentration im Blut bei beiden Tieren 2-gipflige Kurven mit einem Maximum 1 Stunde bzw. 3 Stunden p.a.

und einem zweiten peak jeweils 24 Stunden p.a. Danach fällt die ^{14}C-Kurve ab, folgt aber erst nach etwa 4 Tagen einer Exponentialfunktion. Beide orale Blutspiegelkurven zeigen prinzipiell dieselbe Tendenz, allerdings mit einem Niveauunterschied.

Die ^{14}C-Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile ist bei beiden Tieren nach oraler Applikation vergleichbar. In jedem Fall kommt es zu einem kontinuierlichen relativen Anstieg bis 4 Tage p.a. Zu diesem Zeitpunkt sind 15 - 2o % der insgesamt im Blut vorhandenen ^{14}C-Menge in den roten Blutkörperchen angereichert.

Die ^{14}C-Gesamtelimination nach intravenöser Applikation beträgt bis zum 14. Tag ca. 9o % der applizierten ^{14}C-Dosis, wovon ca. 4o % der applizierten ^{14}C-Dosis auf den Urin entfallen. Im Organismus verbleiben bis zu diesem Zeitpunkt noch 6 % der applizierten Dosis. 2 Tage p.a. sind über beide Eliminationswege zwischen 6o und 7o % der applizierten ^{14}C-Dosis ausgeschieden.

Die renale ^{14}C-Elimination erreicht bei einem Affen bereits in der 1. Stunde das Maximum, bei den anderen zwischen 2 und 3 Stunden p.a. Die Hälfte des renalen ^{14}C-Anteils ist zwischen 6 und 8 Stunden p.a. eliminiert.

Nach oraler Applikation werden bis zum 14. Tag insgesamt mehr als 9o % der applizierten ^{14}C-Dosis eliminiert, davon ca. 2o % der applizierten ^{14}C-Dosis mit dem Urin. Die zu diesem Zeitpunkt noch im Organismus bestimmte ^{14}C-Menge beträgt o,85 % der applizierten ^{14}C-Dosis. 2 Tage p.a. sind über beide Eliminationswege ca. 5o % der applizierten Dosis eliminiert.

Das Maximum der renalen ^{14}C-Elimination liegt bei 2 bzw. 4 Stunden p.a. entsprechend der zeitlich verschobenen ^{14}C-Konzentrationsmaxima im Blut. Die Hälfte des renalen Anteils ist zwischen 12 und 24 Stunden p.a. eliminiert.

Die Resorptionsquote wurde bei dieser Spezies nicht experimentell ermittelt. Da weder eine Analogcomputersimulation der oralen Daten noch die Anwendung des rechnerischen Verfahrens nach DOST möglich war, bleibt nur die Spekulation. LEMBERGER et al. fanden beim Menschen eine 9o - 95 %ige Resorptionsquote nach oraler Applikation (99). Erfahrungsgemäß sind kinetische Daten vieler Substanzen von Mensch und Pavian vergleichbar. Bei dem Versuch der Analogcomputersimulation stellte sich beim Affen im Gegensatz zu Ratte und Hund heraus, daß eine Aufteilung der Eingabedosis zwischen Magen und Intestinum die Simulationsbedingungen deutlich verschlechtert. Andererseits ist der renale ^{14}C-Anteil nach oraler Applikation nur etwa halb so groß wie nach intravenöser Applikation, woraus man eine 5o %ige Resorption ableiten könnte. Da aber das allgemeine kinetische Verhalten der ^{14}C-Radioaktivität, d.h. die Verteilung und möglicherweise auch der Metabolismus von Δ^8-THC-^{14}C bei beiden Applikationsarten unterschiedlich zu sein scheint, ist dieser Schluß nicht zulässig. Wahrscheinlich ist doch eine eher vollständige Resorption anzunehmen.

Die Analogcomputersimulation der intravenösen Daten ergab ein den beiden übrigen Spezies relativ vergleich-

bares ^{14}C-Verteilungs- und Eliminationsgeschehen. Allerdings laufen die Prozesse beim Affen langsamer ab als bei Ratte und Hund.

Ein Vergleich beider Applikationsarten zeigt jeweils einen langsamen ^{14}C-Konzentrationsabfall im peripheren Blut. Die Blutspiegelkurven lassen zu keiner Zeit eine Parallelität erkennen. Der Niveauunterschied ist beträchtlich. Zum Zeitpunkt des nach oraler Applikation erreichten Maximums sind die nach intravenöser Applikation bestimmten ^{14}C-Konzentrationen 4 bzw. 7 mal höher. Danach ist der Niveauunterschied noch größer und ab 24 Stunden p.a. wieder etwas kleiner. Nach den ersten Tagen sinkt die ^{14}C-Blutkonzentration bei der oralen Applikationsart etwas schneller ab als bei der intravenösen. Die Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile ist nach intravenöser Applikation etwas höher, die ^{14}C-Akkumulation im Organismus 14 Tage p.a. ca. 7 mal höher. Ueber das Nierencompartment wird nach intravenöser Applikation doppelt soviel ^{14}C eliminiert als nach oraler Applikation.

4.4. Verteilung im Organismus

Wie bei den Eliminationsversuchen beziehen sich die Angaben auch hierbei nur auf die Gesamt-^{14}C-Radioaktivität ohne Differenzierung zwischen Δ^8-THC und seinen Metaboliten.

4.4.1. Ratte

4.4.1.1. Ganztierautoradiographien

Fig. 3 und 4

<u>15 Minuten nach intravenöser Applikation</u> von 2 mg/kg (112 µCi/kg) Δ^8-THC-^{14}C ist das ^{14}C-Verteilungsmuster bereits sehr differenziert. Die ^{14}C-Konzentration im zirkulierenden Blut ist

noch hoch, wird aber schon von mehreren Organen, vor allem den Ausscheidungsorganen, an Schwärzungsintensität übertroffen. Den höchsten Schwärzungsgrad haben Leber, Nieren, Blase, die oberen Darmabschnitte, Teile der Muskulatur und die endokrinen Organe Nebennieren, Hypophyse und Pankreas. Bei den Nieren ist eine Abgrenzung von Mark- und Rindenzone ersichtlich, ebenso bei den Nebennieren, wobei eine ^{14}C-Anlagerung scheinbar nur in der Rinde erfolgt ist (Die Schwärzung ist so intensiv und der Markanschnitt so klein, daß eine Differenzierung nicht sicher möglich ist). Sowohl die renale als die biliäre ^{14}C-Elimination hat also bereits eingesetzt. Interessant ist die intensive Schwärzung der Schleimhaut des sekretorischen Magenabschnittes und - in geringem Maße aber deutlich sichtbar - der Darmschleimhaut. Auch im Magenlumen ist schon ^{14}C sichtbar, das nicht vom Speichel kommen kann, denn die Speiseröhre ist nur leicht geschwärzt. Es vollzieht sich also zumindest in den Magen eine echte Sekretion von Δ^8-THC-^{14}C und/oder seinen Metaboliten. Die ^{14}C-Akkumulation in der Muskulatur ist unterschiedlich, deutlich am höchsten im Herzmuskel (große Differenz zwischen Herzmuskel und dem in den Herzkammern befindlichen Blut) und etwas höher in der Zunge als in der Skelettmuskulatur.

In der Lunge ist die ^{14}C-Anreicherung auch relativ hoch und entsprechend ihrer Struktur inho-

mogen. Speicheldrüsen, Mundschleimhaut und Schleimhaut der Nasenmuscheln sowie die Tränendrüsen zeigen eine deutliche ^{14}C-Aufnahme, ebenso die Begrenzungen des Augapfels.

IM ZNS ist zu diesem Zeitpunkt wohl bereits das Maximum der ^{14}C-Akkumulation erreicht, im Vergleich zu den übrigen Organen von mittelgradiger Intensität. Δ^8-THC und/oder seine Metabolite lagern sich selektiv an die graue Substanz an. Das gilt sowohl für das Kleinhirn als für das verlängerte Rückenmark und Rückenmark. Aber auch innerhalb der grauen Substanz gibt es noch Areale unterschiedlicher Schwärzung. So sind Großhirnrinde, Kleinhirn und einige Regionen des Zwischenhirns intensiver geschwärzt. Eine besonders starke ^{14}C-Anreicherung ist im Bereich der harten Hirnhaut, wohl aufgrund der starken Durchblutung, und im Anschnitt des Plexus chorioideus ersichtlich. Die Ventrikel sind frei von ^{14}C.

Von den lymphatischen Geweben zeigt die Milz eine mittelgradige ^{14}C-Konzentration, während in der Thymusdrüse keine Radioaktivität sichtbar ist.

Im braunen Fettgewebe hat sich zu diesem Zeitpunkt bereits auch ^{14}C angelagert, dagegen liegt das weiße Fettgewebe noch nahezu im background-Bereich.

Das Skelett zeigt eine ziemlich hohe Akkumulation in der Spongiosa der Knochen und im Knorpel, letzteres deutlich an der Epiphysenfuge der langen Röhrenknochen ersichtlich.

Geschlechtsorgane, Mesenterium und Haut zeigen zu diesem Zeitpunkt nur eine sehr geringe ^{14}C-Anlagerung, allerdings zeichnet sich schon ein leicht intensiverer Schwärzungsgrad in Nebenhoden und Bindegewebshülle des Hodens ab.

Die übrigen Gewebe und Strukturen sind unauffällig.

30 Minuten p.i. hat sich das ^{14}C-Verteilungsmuster nur unwesentlich verändert. Eine deutliche ^{14}C-Anreicherung ist im braunen Fettgewebe, im Magen-Darm-Kanal, im Nasensekret und in der Bindehaut erfolgt. In den Geschlechtsorganen, dem Mesenterium und der Haut ist der Schwärzungsgrad auch etwas größer geworden. Interessante Aspekte zeigen die zu diesem Zeitpunkt angeschnittenen Zähne. Nicht nur das gesamte Pulpa-Gebiet ist geschwärzt, sondern auch die Wurzelhaut, ein von Nerven und Gefäßen durchsetztes lockeres Bindegewebe. Pulpa und Wurzelhaut entsprechen an Intensität der Spongiosa der übrigen Knochen. Eine noch größere ^{14}C-Akkumulation ist im gesamten Bereich der Tasthaare, vor allem in den Haarbälgen selbst, erfolgt. Das ist nicht erstaunlich, da vor allem die Bälge der Sinushaare eine sehr intensive

Blut- und Nervenversorgung haben. Auch das zu diesem Zeitpunkt angeschnittene Mittel- oder Innenohr zeigt eine ^{14}C-Anlagerung. Möglicherweise handelt es sich bei der schichtförmigen dunklen Zone um die Schleimhaut der Paukenhöhle.

1 Stunde p.i. ist der Schwärzungsgrad im allgemeinen niedriger als 3o Minuten p.i. Die intensivste ^{14}C-Akkumulation ist nach wie vor in Leber und Nebennieren vorhanden. In den Nieren ist der ^{14}C-Gehalt gegenüber den Anfangszeiten niedriger. Im braunen Fettgewebe scheint die Schwärzung noch intensiver geworden zu sein. Auch das Fettgewebe im Nierenbereich hat mehr ^{14}C angereichert. Die Differenzierung im Gehirn ist nicht mehr so deutlich.

2 Stunden p.i. ist ein weiterer allgemeiner Konzentrationsabfall ersichtlich. Nach wie vor ist der Schwärzungsgrad in den Eliminationsorganen, in der Nebennierenrinde (ein günstiger Anschnitt der Nebenniere zeigt zu diesem Zeitpunkt deutlich, daß das Mark frei von ^{14}C ist) und im braunen Fettgewebe am höchsten. Die ^{14}C-Menge im Blut scheint sich gegenüber 1 Stunde p.i. nicht wesentlich verändert zu haben. Die ^{14}C-Akkumulation in Lunge, Tränendrüsen, Bindehaut und in den Begrenzungen des Glaskörpers ist auch noch relativ hoch. Eine ^{14}C-Penetration in den Glaskörper erfolgt zu keiner Zeit.

Hoden und Hodenhülle scheinen an Schwärzung - relativ zu den anderen Strukturen - zugenommen zu haben. Das ZNS zeigt nur noch einen leichten Grauton.

Erst 8 Stunden p.i. hat sich der Darmtrakt ganz gefüllt. Immer noch ist die ^{14}C-Akkumulation in Leber, Darm, Fettgewebe und Nebennieren am größten. Außer im braunen Fettgewebe hat sich jetzt auch mehr ^{14}C im Nierenfett, Nebenhodenfett, Mesenterialfett und subkutanen Fett angelagert. Die Nieren sind nicht mehr so intensiv geschwärzt wie in den vorangegangenen Zeiten. Relativ hoch ist noch die ^{14}C-Blutkonzentration, ebenso die Konzentration in den Anhangsdrüsen des Auges, der Bindehaut und im Nasenschleim. Auch der Hoden hebt sich noch deutlich von den ihn umgebenen Strukturen ab. Der ^{14}C-Gehalt in der Skelettmuskulatur ist im Gegensatz zu den vorangegangenen Zeiten sehr niedrig. Innerhalb der Zunge zeichnet sich ein Areal mit relativ hoher ^{14}C-Anreicherung ab.

In den Sinushaaren ist noch eine ziemlich hohe ^{14}C-Akkumulation sichtbar. Das ZNS scheint zu diesem Zeitpunkt fast frei von ^{14}C. Die Hypophyse zeigt dagegen noch einen leichten Grauton. In den Speicheldrüsen ist die ^{14}C-Konzentration inzwischen ziemlich niedrig.

24 Stunden p.i. ist die ^{14}C-Radioaktivität aus den meisten Organen und Geweben eliminiert. Leber, Darmtrakt und Nebennieren sind wie in den vorangegangenen Zeiten intensiv geschwärzt. Das gesamte Fettgewebe, die Tränendrüsen, die Bindehaut, das Ohr, die Milz und Lunge sowie das Blut zeigen etwa einen mittleren Schwärzungsgrad. Auch Hodenhüllen, Sinushaare und Haut haben noch ^{14}C angereichert. Die restlichen Strukturen sind nur noch schwer zu differenzieren.

Die intensive Schwärzung der Mundschleimhaut zu diesem Zeitpunkt dürfte ein Artefakt sein.

1 Stunde nach oraler Applikation von 2 mg/kg (112 µCi/kg) Δ^8-THC-^{14}C hat die Resorption bereits eingesetzt, denn außer dem Magen und den oberen Darmabschnitten ist auch die Leber bereits intensiv geschwärzt, die Nieren etwas weniger. Außerdem ist ^{14}C im strömenden Blut und in einigen anderen Organen und Geweben sichtbar, wie in Nebennieren, Herzmuskel, Lunge, Pankreas, braunem Fettgewebe, Speichel- und Tränendrüsen, den Begrenzungen des Glaskörpers, Knorpel und den spongiösen Teilen der Knochen. Ansonsten zeigt das Autoradiogramm nur eine leichte diffuse Grautönung.

2 Stunden nach oraler Applikation ist das Autoradiogramm differenzierter. Die schon 1 Stunde p.a. leicht geschwärzten Organe zeigen jetzt einen etwas intensiveren Schwärzungsgrad. Außer-

dem haben Milz, Muskulatur, Schleimhaut und Mesenterium sowie die Haut und das Ohr ^{14}C angereichert. Der Anschnitt der Nebenniere zeigt das Mark frei von Aktivität. Wie nach intravenöser Applikation ist der Unterschied in der ^{14}C-Akkumulation bei braunem Fett und dem übrigen Fettgewebe sehr groß. Das ZNS zeigt nur eine sehr geringe ^{14}C-Anlagerung. Differenzierte Strukturen sind nur schwer erkennbar.

8 Stunden nach oraler Applikation entspricht das ^{14}C-Verteilungsbild im wesentlichen dem von 2 Stunden p.a. Eine deutlich höhere ^{14}C-Akkumulation hat nur in den Tränendrüsen, der Bindehaut und im weißen Fettgewebe stattgefunden. In diesen Autoradiogrammen sind noch Hoden, Nebenhoden, Zunge und Nasenraum sichtbar. In allen diesen Strukturen findet sich eine relativ hohe ^{14}C-Anlagerung. Im Nebenhoden ist der Schwärzungsgrad deutlich größer als im Hoden. Außerdem sind erwartungsgemäß Mundschleimhaut und Speiseröhre intensiv schwarz gefärbt.

24 Stunden nach oraler Applikation entspricht die ^{14}C-Verteilung der nach einer Stunde beobachteten mit Ausnahme der jetzt intensiven Schwärzung der unteren Darmabschnitte, der intraorbitalen Tränendrüse sowie der Bindehaut und der leicht grauen Tönung des weißen Fettgewebes.

Bei beiden Applikationsarten ist an einigen Gefäßwänden außen eine intensive Schwärzung erkennbar. Dabei handelt es sich um Fettablagerungen. Die punktförmigen Schwärzungen im Abdominalbereich, vor allem nach oraler Applikation, stellen eine durch den Schneidevorgang bedingte Dislokation der ^{14}C-Radioaktivität dar. Die in einigen Autoradiogrammen vorhandenen verschiedenen Schwärzungsgrade innerhalb der Skelettmuskulatur sind ebenfalls Artefakte. Beim Schneidevorgang können die Muskelfasern in Schnittrichtung abreißen, wobei das Material dann amorph zusammengeschoben wird. Die Schwärzung des Fells wird als Kontaminierung gedeutet, denn eine Ausscheidung von Δ^8-THC und/oder seinen Metaboliten durch die Haut ist wohl nicht anzunehmen.

4.4.1.2. Quantitative Untersuchungen
Auswertung im Vergleich zu den Autoradiographien

Eine Differenzierung innerhalb der einzelnen Gewebe oder Organe wurde nicht vorgenommen, so daß die Werte für Gehirn, Fettgewebe, Nieren und Magen-Darm-Kanal als Mittelwerte zu betrachten sind.

Vergleich beider Applikationsarten

Tabelle 9, 1o, 11, 12

Die Versuchsserien beider Applikationsarten zeigen zu allen Zeiten einen signifikanten Unterschied.

Außer im Magen-Darm-Kanal ist die ^{14}C-Konzentration jeweils nach intravenöser Applikation zwischen 2 und 12 mal höher als nach oraler Applikation. Die größten Unterschiede ergeben sich 1 Stunde p.a., u.z. vor allem bei ZNS, Nebennieren und Fettgewebe (8 bis 9 mal höher nach intravenöser als nach oraler Applikation) und 7 Tage p.a., wo vor allem in Milz und Leber eine höhere ^{14}C-Akkumulation nach intravenöser Applikation erfolgt ist (8 bzw. 12 mal mehr als nach oraler Applikation).

Insgesamt waren 7 Tage nach intravenöser Applikation 3 % der applizierten ^{14}C-Radioaktivität im Organismus angereichert und nach oraler Applikation o,8 %.

Der ^{14}C-Konzentrationsabfall im Organismus erfolgt bei den beiden Applikationsarten nicht oder höchstens teilweise gleichsinnig. Die Prüfung auf Parallelität ergab bei den Parametern Leber, Gehirn und Nieren eine signifikante Abweichung von einer Parallelität, bei Blut und Fettgewebe allerdings keine signifikante Abweichung.

Zeitlicher Verlauf

Tabelle 9, 1o, 13

Bei der intravenösen Applikation ist nach 15 Minuten bereits die maximale ^{14}C-Invasion in die verschiedenen Organe und Gewebe erfolgt. Für die Leber bedeutet das 18 % der applizierten ^{14}C-

Dosis. Nur Geschlechtsorgane (Hoden, Nebenhoden), Haut und Fettgewebe akkumulieren die ^{14}C-Radioaktivität noch bis 3o Minuten p.a., der Darmtrakt bis 8 Stunden p.a.

Zwischen 15 und 3o Minuten p.a. zeigen die meisten Organe und Gewebe keinen signifikanten Unterschied der ^{14}C-Konzentration.

2 Stunden p.a. ist die ^{14}C-Konzentration in den meisten Organen und Geweben auf die Hälfte der Maximalkonzentration abgefallen. In der Leber wird die Hälfte der ^{14}C-Maximalkonzentration erst zwischen 2 und 8 Stunden p.a. erreicht, in Haut, Blut und Geschlechtsorganen 8 Stunden p.a. und im Fettgewebe später als 24 Stunden p.a. Aus den Autoradiographien lassen sich noch folgende Organe mit langsamer ^{14}C-Eliminationsgeschwindigkeit ergänzen: Tränendrüsen, Bindehaut und Nasenschleimhaut.

Nach oraler Applikation liegt das ^{14}C-Konzentrationsmaximum in den Organen und Geweben bei 1 - 2 Stunden p.a. (in der Leber mit z.B. 6 % der applizierten ^{14}C-Dosis), wobei der Unterschied zwischen den beiden Zeiten nicht signifikant ist. Die Hälfte der ^{14}C-Maximalkonzentration wird in ZNS, Herzmuskel und Lunge 8 Stunden p.a. erreicht, in den meisten übrigen Organen zwischen 8 und 24 Stunden p.a., in der Milz genau 24 Stunden p.a. und in Nebennieren, Haut und Fettgewebe später als 24 Stunden p.a.

Da Tränendrüsen und Bindehaut 24 Stunden p.a. im Autoradiogramm einen deutlich höheren Schwärzungsgrad als Nebennieren zeigen, muß für diese Organe ebenfalls eine relativ langsame ^{14}C-Eliminationsgeschwindigkeit gelten.

Vergleich von ^{14}C-Blut- und Gewebespiegel zu den verschiedenen Zeiten

Tabelle 9, 1o, 14

Nach intravenöser Applikation ist die ^{14}C-Konzentration in der Leber, dem Hauptstoffwechselorgan für THC, und in den Nebennieren zu allen Zeiten signifikant höher als im Blut. Lunge, Bauchspeicheldrüse und Nieren akkumulieren nur bis 1 Stunde p.a. signifikant mehr ^{14}C-Radioaktivität als das Blut, danach besteht kein Unterschied mehr. Im Herzmuskel ist die ^{14}C-Konzentration nur von 15 - 3o Minuten p.a. signifikant höher als im Blut, bis 2 Stunden p.a. auf demselben Niveau und danach auf niedrigerem Niveau als die ^{14}C-Blutkonzentration. Die ^{14}C-Menge im Fettgewebe entspricht schon ab 3o Minuten p.a. der ^{14}C-Blutkonzentration und ist ab 8 Stunden p.a. signifikant höher als die ^{14}C-Blutkonzentration. ZNS, Milz und Muskel haben bis 1 Stunde p.a. eine mit dem Blut vergleichbare ^{14}C-Konzentration, danach ist sie bis 24 Stunden p.a. signifikant niedriger als im Blut. 7 Tage p.a. sind die ^{14}C-Konzentrationen von Blut, ZNS und Muskel vergleichbar, während die Milz signifikant

darüber liegt. Die ^{14}C-Konzentration in den Geschlechtsorganen (Hoden und Nebenhoden) liegt zu allen Zeiten unter der des Blutes, die in der Haut bis 8 Stunden p.a. ebenfalls. Später gleichen sich ^{14}C-Haut- und Blutkonzentration an.

Wie schon aus den Autoradiogrammen ersichtlich, ist die ^{14}C-Akkumulation in den Nebenhoden zu allen Zeiten höher als in den Hoden, ab 8 Stunden p.a. sogar doppelt so hoch. In den Anfangszeiten könnte noch die ^{14}C-Konzentration in der Hypophyse (Autoradiogramme *) höher sein als die ^{14}C-Blutkonzentration. Tränendrüse und Bindehaut akkumulieren von 2 bis mindestens 24 Stunden p.a. im Verhältnis zum Blut deutlich mehr ^{14}C (Autoradiogramme).

Nach oraler Applikation zeigt der Vergleich der ^{14}C-Blutkonzentration mit der in den übrigen Organen in einigen Aspekten Abweichungen von der Untersuchungsserie nach intravenöser Applikation. Während für Leber, Nebenniere, Lunge, Fettgewebe, Herzmuskel, Bauchspeicheldrüse, Tränendrüsen und Bindehaut prinzipiell dasselbe gilt

---

* Die Hypophyse wurde auch jeweils scintillationsspectrometrisch bestimmt. Die Ergebnisse sind deshalb nicht in den Tabellen aufgeführt, weil sie infolge des extrem niedrigen Feuchtigkeitsgewichtes dieses Organs (0,004 g) einer ziemlichen Schwankung unterliegen und die cpm nur bei hoher Anreicherung, d.h. in den ersten Zeiten nach i.v. Applikation, sicher über dem background liegen.

wie für die intravenöse Applikation - unter Berücksichtigung einer Zeitverschiebung von ca. 1 Stunde wegen der späteren Verfügbarkeit -, ist die ^{14}C-Konzentration im ZNS zu allen Zeiten ausser 7 Tage p.a. signifikant niedriger als die ^{14}C-Blutkonzentration. In den Nieren ist zu allen Zeiten signifikant mehr ^{14}C angereichert als im Blut und in Milz, Muskel und Haut etwa genausoviel. Während die ^{14}C-Konzentration im Hoden zu allen Zeiten deutlich unter der ^{14}C-Blutkonzentration liegt, erreicht der Nebenhoden fast die Blutkonzentration.

Die Autoradiogramme zeigen bei beiden Applikationsarten dieselbe Tendenz wie die quantitativen Untersuchungen.

Zusammenfassend ergibt sich aus den ^{14}C-Verteilungsuntersuchungen an der Ratte:

- ein mehrfach höherer ^{14}C-Gewebespiegel zu allen Untersuchungszeiten nach intravenöser Applikation,
- keine oder höchstens eine teilweise Parallelität der Ergebnisse beider Applikationsarten,
- eine maximale ^{14}C-Invasion in die meisten Organe und Gewebe 15 Minuten nach intravenöser Applikation und 1 - 2 Stunden nach oraler Applikation,
- Erreichen der Hälfte der ^{14}C-Maximalkonzentration in den meisten Organen 2 Stunden nach intravenöser Applikation und zwischen 8 und 24 Stunden nach oraler Applikation,

- die höchste ^{14}C-Konzentration zu allen Zeiten bei beiden Applikationsarten außer im Intestinaltrakt in Leber und Nebennieren mit einem absoluten Anteil in der Leber von 18 % der applizierten ^{14}C-Dosis 15 Minuten nach intravenöser Applikation und von 6 % 1 und 2 Stunden nach oraler Applikation,

- eine ^{14}C-Akkumulation zu den Anfangszeiten (15 - 3o Minuten nach intravenöser Applikation, 1 - 2 Stunden nach oraler Applikation) außer in Leber, Nieren und Nebennieren, in Bauchspeicheldrüse, Lunge und Herzmuskel,

- eine bis 24 Std. nach intravenöser Applikation relativ hohe ^{14}C-Blutkonzentration,

- eine auch in den Anfangszeiten die ^{14}C-Blutkonzentration nicht überschreitende Anreicherung in der grauen Substanz des ZNS (weiße Substanz nahezu frei von Radioaktivität); zu späteren Zeiten signifikant niedrigere Werte als die ^{14}C-Blutkonzentration bei beiden Applikationsarten,

- eine in den Anfangszeiten relativ hohe ^{14}C-Akkumulation der Hypophyse nach i.v. Applikation,

- eine ^{14}C-Akkumulation im Fettgewebe (vor allem Depot-Fett) bei beiden Applikationsarten, die aber zu keinem Zeitpunkt höher als die in Leber und Nebennieren ist,

- eine mindestens bis 24 Stunden p.a. hohe ^{14}C-Akkumulation in den Tränendrüsen bei beiden Applikationsarten,

- eine hohe Schleimhautaffinität von Δ^8- THC-^{14}C und/oder seinen Metaboliten (Nasenmuscheln, Mittelohr, Bindehaut, Muhd-, Speiseröhren-, Magen- und Darmschleimhaut),

- eine 7 Tage nach i.v. Applikation deutlich höhere ^{14}C-Akkumulation außer in Leber, Nebennieren und Fettgewebe in Lunge und Milz; nach

oraler Applikation nur eine wenig höhere ^{14}C-Akkumulation in der Lunge (Milz unauffällig)

- eine ^{14}C-Radioaktivität im Gesamtorganismus 7 Tage p.a. von 3 % der applizierten ^{14}C-Dosis nach intravenöser Applikation und o,8 % nach oraler Applikation.

4.4.2. Hund

Den Verteilungsversuchen waren aufgrund der für diesen Zweck relativ niedrigen ^{14}C-Dosis Grenzen gesetzt. Nur eine wirkliche ^{14}C-Akkumulation war meßtechnisch noch sicher erfaßbar. Die Ergebnisse sind deshalb nur in den Fällen differenziert dargestellt, in denen Meßfehler weitgehend ausgeschlossen werden können. Die ^{14}C-Konzentration in den übrigen Organen und Geweben (insgesamt wurden ca. 4o untersucht) liegt bei beiden Applikationsarten im Bereich der ^{14}C-Blutkonzentration oder darunter.

Die größte ^{14}C-Konzentration findet sich in der Galle - entsprechend der vorwiegend biliären Elimination - und in dem Hauptstoffwechselorgan Leber. In der Leber macht das etwa die Hälfte der zu diesem Zeitpunkt noch im Organismus verbliebenen ^{14}C-Restaktivität aus (o,85 % der applizierten ^{14}C-Dosis nach intravenöser Applikation und o,2o % nach oraler Applikation). Im gesamten Verteilungsraum wurden 1,5 (intravenös) bzw. o,5 (oral) % der applizierten ^{14}C-Dosis bestimmt.

Applikationsart	i.v.	p.o.
Dosis	0,4 mg/kg Δ^8-THC-^{14}C	
	5 µCi/kg	2o µCi/kg
Tötungszeit	21 d p.a.	14 d p.a.
Organ	ng ^{14}C/g Organfeuchtgewicht	
Blut	6	3
Leber	137	24
Galle	229	98
Nieren	12	-
Milz	69	15
Lymphknoten	12	9
Lunge	8	-
Nebennieren	51	25
Fett	ca. 1o	-

4.4.3. Affe

Die bei den Hunden gemachten Einschränkungen gelten auch für die Affen.

Das relative ^{14}C-Verteilungsbild beim Affen ist etwa mit dem beim Hund vergleichbar, während die absolute ^{14}C-Akkumulation beim Affen größer ist als beim Hund.

Die im Gesamtorganismus bis zu diesem Zeitpunkt verbliebene ^{14}C-Restaktivität beträgt nach intra-

venöser Applikation 6,2 % der applizierten ^{14}C-Dosis (davon entfallen 3,o % auf die Leber) und nach oraler Applikation o,85 % (davon entfallen o,42 % auf die Leber).

Applikationsart	i.v.	p.o.
Dosis	o,2 mg/kg Δ^8-THC-^{14}C	
	9 µCi/kg	15 µCi/kg
Tötungszeit	14 d p.a.	14 d p.a.
Organ	ng ^{14}C/g Organfeuchtgewicht	
Blut	12	ca. 2
Leber	328	39
Galle	1176	169
Nieren	24	-
Milz	159	-
Lymphknoten	29	-
Nebennieren	397	18
Fett	ca.2o	ca.11

4.5. Vergleich der 3 Tierspezies

Die Auseinandersetzung der 3 Tierspezies mit dem einverleibten Δ^8-THC zeigt trotz vieler Gemeinsamkeiten deutliche Unterschiede, u.z. in der zeitlichen Abfolge der Prozesse und quantitativer Art. Ob auch qualitative Unterschiede bestehen, läßt sich aus den vorliegenden Untersuchungen nicht ableiten.

Gemeinsam ist den drei Spezies eine schnelle Resorption nach oraler Applikation mit einem Konzentrationsmaximum im Blut jeweils innerhalb der ersten Stunden. Die Resorptionsquote ist allerdings nur bei Ratte und Hund mit jeweils ca. 60 % gleich hoch, während beim Affen eine weitgehend vollständige Resorption wahrscheinlich ist.

Der Konzentrationsabfall im Blut erfolgt bei allen 3 Spezies nach intravenöser Applikation und nach Ueberschreiten des Maximums nach oraler Applikation in mehreren Phasen. Ein steady state stellt sich jeweils sehr spät ein. Nach oraler Applikation scheint Δ^8-THC und/oder seine Metaboliten jeweils schneller aus dem Blut eliminiert zu werden als nach intravenöser Applikation. Das Konzentrationsniveau ist nach intravenöser Applikation bei allen 3 Spezies mehrfach höher als nach oraler Applikation.

Die relativen Blutspiegel (% der applizierten ^{14}C-Radioaktivität/Gesamtblutvolumen) liegen bei den 3 Spezies bis 24 Stunden nach intravenöser Applikation in derselben Größenordnung. Danach ergeben sich unterschiedliche Eliminationsgeschwindigkeiten aus dem Blut: Ratte > Hund > Affe.

Die Elimination mit den Exkrementen scheint entsprechend dem Blutspiegel bei den 3 Spezies auch in mehreren Phasen abzulaufen, mit schnelleren Anfangsphasen und nachfolgenden langsameren Phasen. Die Endphase ist in jedem Fall sehr langsam, vor allem nach intravenöser Applikation.

Trotz dieser formellen Uebereinstimmung müssen die verschiedenen Stoffwechsel-, Transport- und Eliminationsvorgänge im Organismus bei der Ratte am schnellsten ablaufen und beim Affen am langsamsten, wie aus den entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten hervorgeht. Demzufolge wird das steady state bei der Ratte zwar auch erst nach einigen Tagen aber früher erreicht als beim Hund und bei dieser Spezies wiederum früher als beim Affen. Daraus resultiert auch eine größere Akkumulation im Organismus zu einem späten Zeitpunkt beim Affen als beim Hund und die kleinste bei der Ratte.

Korrespondierend zu dem Blutspiegel ergibt sich bei den 3 Spezies eine mehrfach höhere Akkumulation nach intravenöser Applikation als nach oraler Applikation (Ratte/Hund viermal höher, Affe siebenmal höher). Als deep compartment wurden jeweils Leber, Nebennieren und Milz identifiziert. Fettgewebe und Lunge scheinen als deep compartment nur bei der Ratte eine Rolle zu spielen, weniger bei Hund und Affe.

Eine Bindung von Δ^8-THC und/oder seinen Metaboliten an korpuskuläre Blutbestandteile konnte bei den beiden untersuchten Spezies, Hund und Affe, nachgewiesen werden. Die Bindungskapazität beim Hund war größer als beim Affen.

Ein enterohepatischer Kreislauf wie bei der Ratte experimentell gefunden, ist aufgrund der ähnlichen Blutspiegelcharakteristik bei allen 3 Spezies anzunehmen.

Unterschiedlich ist bei den 3 Spezies die Menge des renal eliminierten Anteils: Ratte < Hund < Affe. Bei Hund und Affe ist der nierengängige Anteil nach intravenöser Applikation etwa doppelt so groß wie nach oraler Applikation.

Eine Biotransformation der Pentyl-Seitenkette wurde für alle 3 Spezies nachgewiesen, beim Hund in doppeltem Ausmaß als bei Ratte und Affe.

5. DISKUSSION

Das gesamte kinetische Verhalten von THC scheint von der ausgeprägten Lipophilität der Substanz bestimmt zu werden. Außer einer selektiven Anlagerung an lipoidhaltige Gewebestrukturen ergaben die vorliegenden Untersuchungen eine langsame in mehreren Phasen ablaufende Elimination aus dem Blut und korrespondierend damit einen relativ langsamen Konzentrationsabfall in den meisten Organen und Geweben, eine enterohepatische Zirkulation und eine massive Akkumulation in dem Hauptstoffwechselorgan Leber, was ein sehr komplexes Stoffwechsel- und Transportgeschehen vermuten läßt, so wie es generell für lipophile Substanzen gilt.

Die bereits isolierten zahlreichen Metabolite bestätigen eine intensive Biotransformation der THC's.

Bei allen vorliegenden Untersuchungen wurden zwischen 89 und 99 % der applizierten ^{14}C-Radioaktivitätsdosis wiedergefunden. Aehnliche Bilanzen werden bei den meisten publizierten Untersuchungen an Tieren mit ^{14}C-markierten THC's beschrieben. Damit besteht ein Gegensatz zu allen aus der Literatur bekannten Untersuchungen mit ^{3}H-markiertem Material, bei denen die Bilanzen wesentlich schlechter sind *. Die ^{3}H-Markierung scheint also weder in Seitenketten-Position noch in Kern-Position stabil zu sein, denn es ist kaum anzunehmen, daß diese Unterschiede allein methodisch bedingt sind. Bei der Beurteilung solcher mit ^{3}H-markiertem THC gewonnenen Daten muß das berücksichtigt werden.

---

* Die einzige Ausnahme bildet ein Eliminationsversuch an Totenkopfäffchen, bei dem 9o % des applizierten Δ^9-THC-^{3}H wiedergefunden wurden. Dabei wird allerdings eine sehr niedrige Resorptionsquote diskutiert (45)

Die in dieser Arbeit verwendete ^{3}H-Markierung von Δ^{8}-THC in 3'- und 4'-Position ermöglichte bei allen 3 Spezies auf indirektem Wege den Nachweis einer Biotransformation an der Seitenkette, bei der es sich wahrscheinlich um eine Hydroxylierung bzw. um Hydroxylierungen handelt. Hydroxylierungen der Seitenkette scheinen für Cannabinoide allgemein zu gelten. MAYNARD et al. fanden bei Inkubation von Δ^{8}-THC mit der Mikrosomenfraktion von Hunde (Beagle)-Leber 1'-Hydroxy- und 3'-Hydroxy-Δ^{8}-THC (111). BURSTEIN et al. isolierten nach subkutaner und intravenöser Applikation von Δ^{9}-THC an Kaninchen ein 1'-Hydroxy- und ein 2'-Hydroxy-11-carboxyl-Δ^{9}-THC aus dem Urin (23). Auch bei Cannabidiol (1'-Position) und Cannabinol (2'-Position) konnte dieser Stoffwechselschritt in vitro nachgewiesen werden (129, 156).

Der insgesamt langsame Konzentrationsabfall im Blut dürfte außer durch einen intensiven enterohepatischen Kreislauf durch eine Bindung von THC und seinen Stoffwechselprodukten an Lipoproteine des Plasmas und an Erythrocyten bedingt sein. WALQVIST et al. fanden eine 8o - 95 %ige Bindung von Δ^{9}-THC an Human-Plasmaprotein in vitro (154) und CHRISTENSEN et al. eine 14 %ige Metabolisierung von Δ^{9}-THC durch eine Mikrosomen-Zellsaft-Fraktion von Mäuse-Erythrocyten (26). Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen zumindest für die beiden Spezies Hund und Affe eine Bindung von Δ^{8}-THC und/oder seinen Metaboliten an korpuskuläre Blutbestandteile.

Der bei allen 3 Spezies gefundene mehrphasische Blutspiegelverlauf steht im Einklang mit den von LEMBERGER et al. am Menschen nach intravenöser Applikation von Δ^{9}-THC-^{14}C bestimmten 3 Halbwertszeiten im Blut (1oo).

Die an der Ratte ermittelten Daten stimmen mit den bereits bekannten dieser Spezies überein. Auch JOACHIMOGLU fand mit ^{14}C-markiertem Δ^9-THC nur einen verhältnismäßig kleinen über das Nierencompartment eliminierten Anteil (86) und KLAUSNER et al. eine bis zu 44 %ige Absorption von Δ^9-THC-Metaboliten aus dem Dünndarm, also eine enterohepatische Zirkulation (93). Die Verteilung von Δ^8-THC und/oder seinen Metaboliten in den verschiedenen Organen und Geweben des Organismus stimmt ebenso im wesentlichen mit dem bisher Bekannten überein. Im Gegensatz zu einigen Untersuchungen wurde allerdings im Fettgewebe zwar eine hohe aber keine höhere Akkumulation als in der Leber festgestellt und im ZNS keine gleichmäßige Verteilung, sondern eine selektive Anlagerung an die graue Substanz.

Bei allen 3 Spezies muß für die beiden Applikationsarten intravenös und oral eine zumindest quantitativ, wahrscheinlich aber auch eine qualitativ unterschiedliche Kinetik angenommen werden. Das unterschiedliche Konzentrationsniveau im Blut und in den Geweben, die fehlende Parallelität sowohl der Blutspiegel bei den 3 Spezies als der Gewebekonzentrationen bei der Ratte über den gesamten Untersuchungszeitraum, die unterschiedliche Nierengängigkeit der Substanz, die nicht mögliche Analogcomputersimulation der oralen Daten unter Zugrundelegung der intravenösen Daten, sowie die Nichtanwendbarkeit des Gesetzes der korrespondierenden Flächen nach DOST sprechen für einen solchen Unterschied. Die unvollständige Resorption von Δ^8-THC nach oraler Applikation bei den beiden Spezies Ratte und Hund kann nur z.T. als Ursache für das unterschiedliche Konzentrationsniveau in Blut und Geweben betrachtet werden, eine Erklärung für die übrigen Unterschiede läßt sich daraus nicht ableiten. Möglicherweise hat der enterohepatische

Kreislauf eine unterschiedliche Bedeutung für die beiden Applikationsarten, denn während bei der oralen Applikationsart die über die Galle eliminierte Radioaktivität bei einer Reapplikation nur zu 5o % erneut über die Galle eliminiert wurde, betrug dieser Anteil bei der intravenösen Applikationsart 69 %. Außerdem sind Unterschiede schon aufgrund der von GREENE et al. gefundenen THC-Stoffwechselaktivität der intestinalen Mukosa (57) und der bekannten Fähigkeit der Lunge, als Kurzzeitspeicher für stark lipophile Substanzen bei hoher Blutkonzentration zu fungieren, wobei für THC von HO et al (72) und NAKAZAWA et al. (125, 126) eine Metabolisierung nachgewiesen wurde, die sich offensichtlich z.T. von der in dem Hauptstoffwechselorgan Leber unterscheidet, wahrscheinlich.

Daß auch zwischen den drei Spezies gewisse Metabolisierungsunterschiede bestehen, ist anzunehmen. Aus den vorliegenden Untersuchungen ergibt sich beim Hund eine doppelt so hohe Hydroxylierungsrate an der Seitenkette als bei Ratte und Affe.

Die Verteilungsuntersuchungen zu verschiedenen Zeiten an der Ratte und zu einem späten Zeitpunkt an Hund und Affe könnten auf mögliche Zusammenhänge kinetischer und pharmakologischer sowie toxikologischer Aspekte hinweisen. Naturgemäß müssen solche konstruierten Beziehungen ohne nähere Kenntnis der Art der Bindung an bestimmte Gewebestrukturen und der Wirkungsmechanismen problematisch sein. Trotzdem sollen im folgenden einige der bekannten THC-Wirkungen im Zusammenhang mit den kinetischen Befunden diskutiert werden.

In dem Hauptstoffwechselorgan Leber ist die Akkumulation zu allen Zeiten am größten. Nach DINGELL et al. (32) und COHEN et al. (27) wird Δ^9-THC zum größten Teil subzellulär gebunden, an die Zellkerne oder an die Mikrosomen und nach BINO et al. (17) auch an die Mitochondrien-Membranen. Toxikologische Untersuchungen an Ratten mit Δ^9- und Δ^8-THC zeigen eine Hypertrophie der Leber (148) und eine geringe Leberschädigung (139). Klinisch werden ebenfalls Leberschäden diskutiert (67, 92).

Die intensive Akkumulation von Δ^8-THC und/oder seinen Metaboliten in der Milz und teilweise auch in den Lymphknoten in den Anfangszeiten und zu einem späten Zeitpunkt wirft die Frage nach einer spezifischen THC-Wirkung auf das lymphatische System auf. Toxikologische Untersuchungen an Meerschweinchen (29) und Ratten (llo, 148) zeigen eine Milzatrophie. Im Blut wurde eine signifikante Verminderung der Lymphozyten festgestellt. Diese Lymphopenie steht im Einklang mit der nach chronischem Cannabis-Gebrauch klinisch beobachteten besonderen Infektionsbereitschaft, die nach HEINEMANN lokale Entzündungen des Mund-Rachenbereiches, Bronchitiden und aktive Tuberkulose einschließen können (67). Für die Milz wurde außerdem von CHRISTENSEN et al. eine THC-Stoffwechselaktivität nachgewiesen.

Inwieweit das endokrine System von THC und seinen Metaboliten beeinflußt wird, bedarf weiterer Untersuchungen. Die in den vorliegenden Versuchen gefundene sehr hohe Akkumulation in der Nebennierenrinde bei allen drei Spezies sowie die in den Anfangszeiten deutliche Anlagerung in der Hypophyse könnte auf eine Beeinflussung der Nebennierenrinden-Hypophysen-Achse hinweisen. BARRY et al. (lo) und KUBENA et al. (96) fanden

an der Ratte nach intraperitonealer Applikation von Δ^9-THC eine 2 bis 3-fache Erhöhung des Corticosteron-Plasmaspiegels (Corticosteron ist bei Ratten das Hauptprodukt der Nebennierenrinde). HOLLISTER konnte jedoch am Menschen nach THC-Applikation keine Aenderung des Plasmacortisolspiegels nachweisen (73). Bei Toxizitätsuntersuchungen wurde von COTE et al. nach Δ^9-THC-Applikation am Meerschweinchen (29) und von THOMPSEN et al. (148) und MASON et al. (llo) nach Δ^9-THC- und Δ^8-THC-Applikation an der Ratte ein erhöhtes Nebennierengewicht im Gegensatz zu einer allgemeinen Gewichtsabnahme sowie leicht nekrotische Veränderungen an diesem Organ festgestellt. Die vorliegenden Versuche ergaben außerdem eine - allerdings weniger ausgeprägte - Akkumulation in den Nebenhoden und Hoden. MASON et al. fanden an der Ratte eine Beeinträchtigung der Spermatogenese (llo).

Die Akkumulation im Pankreas scheint nicht in Beziehung zu dessen endokriner Funktion zu stehen, denn eine Hypoglykämie konnte trotz des oft beobachteten Hundergefühls bei Haschischgenuß nicht nachgewiesen werden (29, 75, lo8).

Die nach DINGELL et al. besondere Affinität des THC zu Kernsubstanzen (32) könnte eine Erklärung für die hohe Affinität zu diversen Schleimhäuten, also regeneratorisch aktiven Geweben, sein. Für die Darmschleimhaut wurde eine THC-Stoffwechselaktivität nachgewiesen (57). Die hohe Akkumulation in der Conjunctiva könnte mit der bekannten THC-Wirkung der conjunctivalen Injektion (68, 74, 79, 84) in Beziehung stehen. Dabei muß natürlich offenbleiben, ob es sich um eine primäre Anlagerung an dieses schleimhautähnliche Gewebe handelt oder um eine Sekundärkontamination durch das

Tränensekret, denn in den Tränendrüsen ist die Akkumulation ebenfalls hoch.

Eine Tachykardie gehört zu den in der Regel beobachteten physiologischen THC-Wirkungen, die an Intensität mit den subjektiven Effekten parallel zu laufen scheinen - bei Angst und Unruhe, großer, bei überwiegend sedativer Wirkung geringer kardiotroper Effekt (47, 67, 75, 79, 81, 84, 85, 9o, 1o8, 135, 152, 158, 159). Auch Bradykardie (67, 25), Blutdruckerniedrigung (25, 158, 163) oder Blutdruckerhöhung (159) werden diskutiert. Dieser kardiotrope THC-Effekt könnte aufgrund der hohen Akkumulation im Herzmuskel in den Anfangszeiten zumindest teilweise durch eine direkte Wirkung am Herzmuskel zustande kommen und nicht oder nicht nur über das Reizleitungssystem. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine chronische Toxizitätsstudie an Meerschweinchen mit Δ^9-THC von COTE et al., bei der neben den Nebennieren das relative Gewicht des Herzmuskels erhöht war bei allgemeiner Gewichtsverminderung (29).

Entsprechend der relativ hohen Blutkonzentration von Δ^8-THC und seinen Metaboliten ergibt sich auch im Knochenmark eine Anreicherung. Toxikologische Untersuchungen an der Ratte zeigten eine erhöhte Fetteinlagerung und eine Verminderung von zellulären Elementen im Knochenmark (11o).

Im Hinblick auf eine frühere Verwendung von Cannabis als Anästhetikum in der Zahnheilkunde (62) ist eine deutliche Anlagerung von Δ^8-THC und/oder seinen Metaboliten nicht nur in der Zahnpulpa, sondern auch in der Wurzelhaut interessant.

Eine Akkumulation in den Speicheldrüsen ist zwar erkennbar, aber nicht gravierend, ebenso die Sekretion von Δ^8-THC und/oder seinen Metaboliten in den Speichel nach oraler Applikation beim Hund. Dagegen konnten JUST (87) und HACKEL (61) nach Marihuana-Inhalation beim Menschen THC bis zu 2 Stunden p.a. chemisch-analytisch im Speichel nachweisen.

Die Anlagerung von Δ^8-THC und/oder seinen Metaboliten im Gehirn scheint mit der neuropharmakologischen Wirkung parallel zu laufen. HOLTZMANN et al. fanden bei der Maus ein Wirkungsmaximum etwa in der ersten Stunde nach intravenöser Applikation vonΔ^9-THC (8o). Die vorliegenden Untersuchungen ergaben eine maximale Anlagerung im Gehirn nach intravenöser Applikation von 15 - 3o Minuten p.a. und bis 1 Stunde p.a. eine Uebereinstimmung mit der Blutkonzentration. LEMBERGER et al. berichten beim Menschen nach Inhalation von einem Maximum der psychotomimetischen Wirkung zwischen 1o und 14o Minuten p.a. und nach oraler Applikation 3 Stunden p.a., letzteres wurde auch von HOLLISTER et al. gefunden (74, 1o2). Im vorliegenden Fall ergab sich bei den Ratten nach oraler Applikation eine maximale Invasion in das Gehirn zwischen 1 und 2 Stunden p.a., die mit dem Maximum im Blut parallel läuft.

Da die psychotomimetische Wirkung nach THC-Applikation nur einige Stunden anzuhalten scheint, muß eine relativ schnelle Biotransformation in unwirksame Metabolite erfolgen, allerdings über wirksame Zwischenstufen, wie von mehreren Untersuchern belegt werden konnte (13, 14, 26, 43, 118, 135, 155).

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit sollten die grundlegenden pharmakokinetischen Parameter wie Resorption, Verteilung im Organismus und Elimination von Δ^8-THC-^{14}C nach oraler und intravenöser Applikation an Ratte (Wistar-Stamm; Dosis 1 mg/kg), Hund (Beagle; Dosis o,4 mg/kg) und Affe (Pavian; Dosis o,2 mg/kg) ermittelt werden. Außerdem sollte geklärt werden, ob bei diesen drei Spezies in vivo eine Metabolisierung von Δ^8-THC an der Pentyl-Seitenkette erfolgt, nachdem in vitro-Untersuchungen mit Hundemikrosomen und Δ^8-THC und in vivo-Untersuchungen mit Kaninchen und Δ^9-THC eine Hydroxylierung an verschiedenen Positionen der Seitenkette ergeben hatten.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. schnelle Resorption nach oraler Applikation bei allen drei Spezies (Konzentrationsmaximum jeweils ca. 2 Stunden p.a.)
2. Resorptionsquote von ca. 6o % der applizierten Dosis bei Ratte und Hund, vermutlich weitgehend vollständige Resorption beim Affen
3. relativ langsamer, mehrphasischer ^{14}C-Konzentrationsabfall im Blut bei allen drei Spezies nach i.v.-Applikation und nach Ueberschreiten des Maximums bei p.o.-Applikation; Erreichen des steady state zu einem späten Zeitpunkt, an dem der größte Teil der applizierten Dosis bereits eliminiert ist
4. nach p.o.-Applikation bei der Ratte plateauartiger ^{14}C-Blutkonzentrationsverlauf von 4 - 8 Stunden p.a., bei einem Hund Auftreten eines zweiten peaks 7 Stunden p.a., beim Affen jeweils zweigipflige Kurven mit einem zweiten peak 24 Stunden p.a.

5. vergleichbare ^{14}C-Blutspiegel (% der applizierten ^{14}C- Dosis/ Gesamtblutvolumen) nach intravenöser Applikation bei allen drei Spezies bis 24 Stunden p.a., danach Abfall der ^{14}C-Blutkonzentration am schnellsten bei der Ratte und am langsamsten beim Affen

6. ^{14}C-Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile nach intravenöser Applikation beim Hund bis 4o % der insgesamt im Blut vorhandenen ^{14}C-Menge, beim Affen bis 25 %, etwas niedrigere ^{14}C-Bindungskapazität nach oraler Applikation zumindest beim Affen

7. sehr schnelle Invasion in die verschiedenen Organe und Gewebe bei allen drei Spezies nach i.v.-Applikation (bei der Ratte maximale Invasion in die meisten Organe und Gewebe 15 Minuten nach i.v.-Applikation und 1 - 2 Stunden nach p.o.- Applikation)

8. relativ langsamer Rückfluß aus diesem allgemeinen Gewebecompartment nach i.v.-Applikation (bei der Ratte Erreichen der Hälfte der ^{14}C-Maximalkonzentration in den meisten Organen und Geweben 2 Stunden nach i.v.-Applikation und zwischen 8 und 24 Stunden nach p.o.-Applikation)

9. größte ^{14}C-Akkumulation z.Z. der maximalen Invasion bei der Ratte für beide Applikationsarten in Leber (18 % der applizierten ^{14}C-Dosis nach i.v.-Applikation, 6 % nach p.o.-Applikation), Intestinaltrakt, Nebennieren, Nieren, Pankreas, Lunge, Herzmuskel, Tränendrüsen, Hypophyse und der gesamten Schleimhaut (besonders ausgeprägt die des sekretorischen Magenabschnittes, der Nasenmuscheln und der Conjunctiva); in der grauen Substanz des ZNS nach i.v.-Applikation eine der ^{14}C-Blutkonzentration entsprechende Akkumulation (bei p.o.-Applikation niedriger);

lo. relativ langsame Invasion nach i.v.-Applikation in das deep compartment; sehr langsamer Rückfluß aus dem deep compartment;

deep compartment: bei allen drei Spezies Leber, Nebennieren, Milz (Leber das weitaus bedeutendste), bei der Ratte noch Fettgewebe, Lunge sowie möglicherweise Tränendrüsen und Bindehaut, bei Hund und Affe weniger das Fettgewebe, eher noch die Lymphknoten

11. ^{14}C-Akkumulation im Fettgewebe bei der Ratte zu keinem Zeitpunkt höher als in Leber und Nebennieren

12. ein mehrfach höherer ^{14}C-Gewebespiegel nach i.v.-Applikation als nach p.o.-Applikation bei der Ratte von 15 Minuten bis 7 Tage p.a., bei Hund und Affe 14 Tage p.a.

13. eine mehrphasische ^{14}C-Eliminationscharakteristik mit Urin und Faeces entsprechend dem mehrphasischen ^{14}C-Blutkonzentrationsabfall; schnelle Anfangsphasen und langsame Endphasen

14. größte ^{14}C-Eliminationsgeschwindigkeit mit Urin und Faeces entsprechend den größten Eliminationskonstanten aus dem Blut bei der Ratte, kleinste beim Affen

15. renale ^{14}C-Elimination bis 24 Stunden p.a. bei allen 3 Spezies zu 7o bis 9o % abgeschlossen (außer beim Affen nach p.o.-Applikation)

16. etwa doppelt so hoher renaler ^{14}C-Anteil nach i.v.-Applikation als nach p.o.-Applikation bei Hund und Affe, bei der Ratte kein Unterschied

17. enterohepatischer Kreislauf bei der Ratte nach beiden Applikationsarten, vermutlich bei Hund und Affe ebenfalls

18. sehr geringe ^{14}C-Sekretion in den Speichel (^{14}C-Konzentration um ein Vielfaches niedriger als ^{14}C-Blutkonzentration beim Hund nach p.o.-Applikation)

19. keine bzw. eine höchstens teilweise Parallelität beider Applikationsarten bei allen drei Spezies

2o. eine Hydroxylierung in 3'- und/oder 4'-Position (nach i.v.-Applikation: Ratte 9 % der applizierten Dosis, Hund 19 %, Affe 1o %).

Tabelle 1

Blutkontrolluntersuchungen Hunde

Tier Nr.	1					2					3					4					5		
Zeit in Tagen p.a.	Vor-wert	2	6	12	21	Vor-wert	2	6	12	21	Vor-wert	1	2	6	14	Vor-wert	3	6	13	21	Vor-wert	2	7
Bilirubin mg/1oo ml	o,12	-	o,18	o,14	o,26	o,19	-	o,18	o,22	o,21	o,24	o,28	o,2o	o,25	o,19	o,14	o,23	o,18	o,22	o,13	o,41	o,27	o,42
alk.Phosphatase mU/ml	11	36	6	12	9	9	18	9	-	9	3o	22	22	34	37	9	11	12	11	7	15	25	12
GOT mU/ml	19	155	24	27	27	35	89	21	21	2o	22	15	13	19	2o	1o	21	21	22	11	11	35	14
GPT mU/ml	11	96	24	23	16	28	64	24	19	19	21	16	15	13	28	1o	27	54	16	11	18	37	13
Kreatinin mg/1oo ml	-	-	1,o	1,o	1,1	-	-	o,8	1,o	1,2	1,3	1,3	1,2	1,1	1,2	1,o	1,2	1,1	o,8	-	o,6	o,7	o,8
Glucose mg/1oo ml	85	82	83	79	81	87	88	91	95	88	82	85	79	87	9o	87	86	93	93	85	75	72	71
Hämatokrit Vol. %	5o	43	43	43	48	52	47	46	47	52	49	48	47	47	47	53	52	41	43	46	52	46	45

Tabelle 2

Blutkontrolluntersuchungen Affen

Tier Nr.	1			2			3				4		
Zeit in Tagen p.a.	Vor-wert	6	14	Vor-wert	6	14	Vor-wert	2	6	14	Vor-wert	6	14
Bilirubin mg/loo ml	o,17	o,16	o,23	o,18	o,21	o,4o	o,22	o,27	o,16	o,23	-	o,14	o,14
alk. Phosphatase mU/ml	377	24o	394	261	261	368	171	2o1	132	184	4o5	484	432
GOT mU/ml	13	11	11	13	18	1o	11	57	57	12	14	14	29
GPT mU/ml	7	1o	9	31	35	9	9	59	9	14	12	21	34
Kreatinin mg/loo ml	o,5	1,o	o,8	1,8	o,8	o,5	o,7	1,o	o,5	o,9	o,6	o,7	1,8
Glucose mg/loo ml	99	94	89	1o5	95	88	1o5	86	89	1o9	1o8	88	86
Hämatokrit Vol. %	44	4o	41	43	39	4o	4o	37	36	39	42	32	37

Tabelle 3

Hydroxylierung an C-3' und/oder C-4' in % der applizierten Dosis (kumulativ); intravenöse Applikation von Δ^8-THC-^{3}H: Ratte 1 mg/kg (113,8 µCi/kg), Hund o,4 mg/kg (22,8 µCi/kg), Affe o,2 mg/kg (22,8 µCi/kg)

Zeit Std. p.a.	Ratte n = 3		Hund		Affe	
	$\bar{x}$	s	Tier 6	Tier 7	Tier 5	Tier 6
1			2,7	3,o	1,o	o,8
2	2,2	o,46	5,o	6,1	2,o	1,7
3			7,o	7,5	3,3	2,8
4	4,8	o,63	8,1	9,1	4,4	3,9
5			9,4	1o,o	5,4	5,o
6	7,o	o,41	1o,6	1o,9	6,2	5,8
8	7,9	o,57	11,9	12,5	7,o	7,2
1o			13,3	13,4	7,7	8,o
24			17,6	16,6	9,1	9,5
26	8,5	1,41				
28	8,7	o,78				
3o	8,8	o,76				
48			19,2	18,3	9,6	1o,5

Tabelle 4

Ratte: ^{14}C-Blutspiegel und ^{14}C-Elimination mit Urin und Faeces; intravenöse Applikation von 1 mg/kg (56 µCi/kg) Δ^8-THC-^{14}C; die Prozentangaben beziehen sich auf die applizierte ^{14}C-Dosis; n = 4 (Blutspiegel); n = 6 (Elimination und Verteilung)

Zeit	Blut			Urin			Faeces			Verteilung		Gesamtwiederfindung
	ng ^{14}C/ml		% ^{14}C/ Gesamtblutvolumen	% ^{14}C Einzelfraktionen		additiv	% ^{14}C Einzelfraktionen		additiv	% ^{14}C		% ^{14}C additiv
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$
15'	1o7o	87	5,96									
3o'	928	78	5,16									
1 h	73o	69	4,o9									
2 h	536	42	3,o2									
4 h	416	41	2,35									
8 h	345	58	1,94									
1 d	188	27	1,o7	11,46	o,68		64,58	4,19				76,o4
2 d	1o2	17	o,57	o,66	o,14	12,12	8,81	o,55	73,39			85,51
3 d	55	9	o,31	o,25	o,o9	12,37	2,91	o,54	76,3o			88,67
4 d	38	8	o,21	o,14	o,o6	12,51	1,43	o,43	77,73			9o,24
5 d	29	5	o,16	o,o9	o,o4	12,6o	o,99	o,32	78,72			91,32
6 d	19	4	o,11	o,o5	o,o2	12,65	o,65	o,22	79,37			92,o2
7 d	14	2	o,o8	o,o5	o,o2	12,7o	o,43	o,15	79,8o	2,98	o,25	95,48

Die von 2 Ratten über die gesamte Untersuchungszeit quantitativ gesammelte Expirationsluft ergab 1,5 bzw. 2,3 % der applizierten ^{14}C-Radioaktivität.

Tabelle 5

Ratte: ^{14}C-Blutspiegel und ^{14}C-Elimination mit Urin und Faeces; orale Applikation von 1 mg/kg (56 µCi/kg) Δ^8-THC-^{14}C; die Prozentangaben beziehen sich auf die applizierte ^{14}C-Dosis; n = 4 (Blutspiegel); n = 6 (Elimination und Verteilung)

Zeit	Blut			Urin			Faeces			Verteilung		Gesamtwiederfindung
	ng ^{14}C/ml		% ^{14}C/ Gesamt-blut-volumen	% ^{14}C Einzelfraktionen		additiv	% ^{14}C Einzelfraktionen		additiv	% ^{14}C		additiv
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$
30'	74	14	0,41									
1 h	112	13	0,62									
2 h	125	12	0,70									
4 h	91	10	0,51									
8 d	93	6	0,52									
1 d	36	0	0,20	11,73	3,06		70,72	3,60				82,44
2 d	19	2	0,11	1,78	3,39	13,51	5,11	2,42	75,83			89,34
3 d	11	2	0,06	0,06	0,02	13,57	0,67	0,08	76,50			90,07
4 d	8	1	0,05	0,05	0,05	13,62	0,30	0,04	76,80			90,42
5 d	7	1	0,04	0,03	0,01	13,65	0,21	0,03	77,01			90,66
6 d	6	0	0,03	0,01	0,00	13,66	0,14	0,01	77,15			90,81
7 d	4	0	0,02	0,06	0,01	13,72	0,12	0,04	77,27	0,80	0,14	91,71

Die von 2 Ratten über die gesamte Untersuchungszeit quantitativ gesammelte Expirationsluft ergab 1,4 bzw. 1,5 % der applizierten ^{14}C-Radioaktivität

Tabelle 6

Ratte: ^{14}C-Elimination mit Galle, Urin und Faeces sowie Restaktivität bei Versuchsende im Tierkörper; orale Applikation von 1 mg/kg (56 µCi/kg) Δ^8-THC-^{14}C; Angaben in % der applizierten ^{14}C-Dosis; n = 4

Zeit	Galle			Urin			Faeces		Tierkörper		Gesamtwiederfindung
	Einzelfrakt.		additiv	Einzelfrakt.		additiv	additiv				additiv
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$
2 h	23,81	3,87		o,42	o,29						24,23
4 h	12,95	2,o3	36,76	1,22	o,73	1,64					38,4o
6 h	5,37	o,86	42,13	o,44	o,16	2,o8					44,21
8 h	3,25	1,59	45,38	o,27	o,o8	2,35					47,73
1o h	1,65	o,49	47,o3	o,12	o,o6	2,47					49,5o
12 h	1,15	o,11	48,18	o,o7	o,o2	2,54					5o,72
24 h	3,62	o,78	51,8o	o,25	o,o1	2,79	o,2o	o,24	41,o3*	4,15	95,82

* Davon entfallen 35,19 % der applizierten ^{14}C-Dosis auf den Magen-Darm-Kanal, 1,54 % auf die Leber und 4,22 % auf den Restkörper.

Tabelle 7

Ratte: ^{3}H-Elimination mit Galle und Urin; orale und intravenöse Applikation von 1 mg/kg (113,8 µCi/kg) Δ^{8}-THC-^{3}H; Angaben in % der applizierten Dosis; n = 7 (oral), n = 6 (intravenös)

Zeit	oral						intravenös				
	Galle			Urin			Galle			Urin	
	Einzelfraktionen		additiv	Einzelfraktionen		additiv	Einzelfraktionen		additiv	additiv	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s
1 h	6,27	1,92					13,51	2,22			
2 h	11,68	2,61	17,95				1o,12	2,14	23,43		
3 h	8,15	2,68	26,1o				8,44	o,34	31,87		
4 h	4,98	o,7o	31,o8				6,83	1,o9	38,7o		
6 h	5,71	1,o9	36,78	1,83	o,64		11,7o	2,91	5o,4o		
8 h	3,o1	o,58	39,79				5,7o	o,69	56,1o		
12 h	3,41	o,88	43,2o				5,72	o,7o	61,82		
24 h	3,85	1,o3	47,o5	1,77	o,6o	3,oo	6,68	o,71	68,5o	2,89	o,62
3o h	1,28	o,36	48,33								
48 h	1,4o	o,51	49,73	o,71	o,41	3,71					

Tabelle 8

Ratte: enterale Reabsorption; ^{3}H-Elimination mit Galle und Urin;
intraduodenale Applikation von 2 ml Galle ≙ 2o µg Δ^{8}-THC-^{3}H und/oder Metabolite;
Angaben in % der applizierten ^{3}H-Dosis; n = 5 (beide Versuche)

Galle-donatoren	in Tabelle 7 aufgeführte Tiere (orale Applikation von Δ^{8}-THC-^{3}H)					in Tabelle 7 aufgeführte Tiere (intravenöse Applikation von Δ^{8}-THC-^{3}H)				
Zeit	Galle			Urin		Galle			Urin	
	Einzelfraktionen		additiv	additiv		Einzelfraktionen		additiv	additiv	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s
7^{h}	35,9o	4,82				44,57	4,76			
24^{h}	17,76	3,28	53,66			24,74	4,7o	69,31		
48^{h}	3,52	1,56	57,18	4,38	1,36	2,76	1,68	72,o7	4,o5	1,12

Tabelle 9

Ratte: ^{14}C-Verteilung in Organen und Geweben;
intravenöse Applikation von 1 mg/kg (56 µCi/kg) Δ^9-THC-^{14}C; die Prozentangaben beziehen sich auf die applizierte ^{14}C-Dosis

Zeit p.a.	15 Minuten				30 Minuten				1 Stunde				2 Stunden				8 Stunden				24 Stunden				7 Tage			
Tieranzahl	4				4				4				4				4				4				6			
Organ	ng ^{14}C/g Organfeuchtgew.		% ^{14}C/ Gesamtorgan		ng ^{14}C/g Organfeuchtgew.		% ^{14}C/ Gesamtorgan		ng ^{14}C/g Organfeuchtgew.		% ^{14}C/ Gesamtorgan		ng ^{14}C/g Organfeuchtgew.		% ^{14}C/ Gesamtorgan		ng ^{14}C/g Organfeuchtgew.		% ^{14}C/ Gesamtorgan		ng ^{14}C/g Organfeuchtgew.		% ^{14}C/ Gesamtorgan		ng ^{14}C/g Organfeuchtgew.		% ^{14}C/ Gesamtorgan	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Blut (Gesamtblutvolumen)			5,03	0,45			4,76	0,54			3,82	0,25			3,75	0,92			2,21	0,31			1,01	0,25			0,07	0,03
Blut/ml	900	54	0,75		854	65	0,71		683	30	0,57		672	110	0,56		396	37	0,33		184	30	0,15		16	3	0,01	
Plasma/ml	1061	96	0,88	0,08	1010	79	0,84	0,07	742	39	0,62	0,03	796	93	0,66	0,55	360	44	0,30	0,04	173	38	0,14	0,03	--	-	-	-
Leber	4105	235	17,59	1,56	3293	291	15,42	1,69	3207	143	15,34	1,57	2537	346	12,23	1,53	1731	295	7,07	0,61	1085	272	4,35	0,42	134	14	0,77	0,10
Nieren	2170	211	1,92	0,17	1715	99	1,39	0,16	1145	26	0,87	0,06	834	98	0,66	0,08	369	54	0,30	0,03	204	46	0,16	0,02	22	3	0,02	0,00
Magen-Darm-Kanal	975	116	10,76	1,57	1380	103	15,81	1,88	2681	446	26,07	1,04	2480	517	32,33	4,86	4500	1782	42,01	11,79	1303	1139	11,93	6,77	13	3	0,20	0,03
Großhirn	746	90	0,75	0,08	694	31	0,70	0,08	517	55	0,46	0,08	310	68	0,30	0,08	60	6	0,05	0,01	29	7	0,03	0,01	16	2	0,02	0,00
Kleinhirn	784	118	0,20	0,04	752	27	0,18	0,03	583	66	0,15	0,05	350	61	0,07	0,02	57	6	0,01	0,00	35	5	0,01	0,00	19	3	0,01	0,00
verlängertes Rückenmark	773	103	0,06	0,01	790	57	0,07	0,02	610	37	0,08	0,01	442	112	0,06	0,02	62	7	0,01	0,00	42	6	0,01	0,00	26	7	0,00	0,00
Rückenmark	638	78	0,14	0,02	674	27	0,14	0,01	567	73	0,10	0,01	362	88	0,09	0,03	69	4	0,01	0,00	39	4	0,01	0,00	25	7	0,01	0,00
Herzmuskel	1783	100	0,73	0,09	1922	153	0,46	0,07	766	54	0,28	0,02	515	55	0,19	0,03	186	17	0,07	0,01	120	30	0,04	0,01	24	1	0,01	0,00
Lunge	1457	114	1,23	0,17	1238	119	0,88	0,09	878	118	0,57	0,02	782	191	0,49	0,14	313	19	0,21	0,02	211	35	0,13	0,01	46	15	0,03	0,01
Milz	791	16	0,41	0,07	657	52	0,46	0,23	522	42	0,23	0,06	379	64	0,19	0,11	238	21	0,11	0,03	176	58	0,07	0,01	41	15	0,03	0,01
Bauchspeicheldrüse	1509	105	0,54	0,10	1405	198	0,55	0,04	999	58	0,39	0,14	693	109	0,29	0,03	395	94	0,12	0,03	218	91	0,08	0,02	21	4	0,01	0,00
Nebennieren	4977	892	0,11	0,02	4482	564	0,10	0,02	3023	312	0,06	0,01	2040	303	0,04	0,01	744	154	0,02	0,01	510	148	0,01	0,00	156	19	0,01	0,00
Hoden	246	23	0,22	0,02	290	20	0,24	0,04	258	29	0,23	0,05	270	29	0,23	0,03	105	10	0,11	0,02	42	4	0,04	0,01	7	1	0,01	0,00
Nebenhoden	326	35	0,04	0,01	418	50	0,05	0,01	431	43	0,05	0,01	398	78	0,04	0,01	213	18	0,03	0,01	108	19	0,01	0,00	17	3	0,00	0,00
Muskel/g	821	76	0,68	0,06	741	33	0,62	0,03	526	48	0,44	0,04	325	66	0,27	0,06	144	70	0,12	0,06	80	4	0,07	0,00	10	2	0,01	0,00
Haut/g	532	28	0,44	0,02	613	71	0,51	0,06	521	48	0,43	0,04	464	98	0,39	0,08	312	41	0,26	0,03	192	32	0,16	0,03	16	6	0,01	0,01
Fett/g	551	170	0,46	0,11	821	217	0,68	0,15	727	118	0,61	0,09	710	174	0,59	0,13	662	106	0,55	0,08	547	49	0,45	0,04	122	42	0,10	0,04
Restkörper	887	36	56,19	1,07	802	18	50,81	1,61	721	58	46,15	3,70	560	92	38,16	14,08	288	99	20,88	2,98	163	22	9,72	1,04	23	4	1,66	0,21
Summe Verteilung*			97,50				93,83				96,33				90,37				74,18				28,32				2,98	
Urin			0,14	0,04			0,42	0,32			1,82	0,64			3,60	0,94			7,79	3,14			10,20	1,37			12,70	1,50
Faeces			0,01	0,00			0,03	0,03			0,01	0,00			0,08	0,08			13,53	9,16			55,45	7,65			79,80	4,46
Gesamtwiederfindung*			97,65				94,28				98,16				94,05				95,47				93,97				95,48	

* In der Summe ist das Plasma nicht enthalten. Für Muskel, Haut und Fett wurde je 1 g zugrunde gelegt.

Tabelle 1c

Ratte: ^{14}C-Verteilung in Organen und Geweben;
orale Applikation von 1 mg/kg (56 µCi/kg) Δ^9-THC-^{14}C; die Prozentangaben beziehen sich auf die applizierte ^{14}C-Dosis

Zeit p.a.	1 Stunde				2 Stunden				8 Stunden				24 Stunden				7 Tage			
Tieranzahl	4				4				4				4				6			
Organ	ng ^{14}C/g Organfeuchtgew.		% ^{14}C/ Gesamtorgan		ng ^{14}C/g Organfeuchtgew.		% ^{14}C/ Gesamtorgan		ng ^{14}C/g Organfeuchtgew.		% ^{14}C/ Gesamtorgan		ng ^{14}C/g Organfeuchtgew.		% ^{14}C/ Gesamtorgan		ng ^{14}C/g Organfeuchtgew.		% ^{14}C/ Gesamtorgan	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Blut (Gesamtblutvolumen)			0,60	0,34			0,67	0,17			0,54	0,05			0,27	0,02			0,02	0,01
Blut/ml	113	41	0,09		122	21	0,10		98	6	0,08		44	3	0,04		4	1,2	0,00	
Plasma/ml	142	49	0,12	0,04	146	31	0,12	0,03	100	9	0,08	0,01	36	3	0,03	0,00	-	- -	- -	- -
Leber	1463	550	6,18	2,35	1352	266	6,42	1,54	1318	98	5,22	0,74	311	58	1,32	0,21	11	4,2	0,06	0,01
Nieren	429	158	0,34	0,12	411	93	0,34	0,08	302	40	0,23	0,02	87	13	0,07	0,01	8	1,5	0,01	0,00
Magen-Darm-Kanal	7969	715	83,26	11,37	7118	566	81,02	1,69	7745	1223	70,97	2,66	526	78	5,29	1,70	5	2,7	0,07	0,02
Großhirn	64	25	0,06	0,02	63	10	0,06	0,01	33	6	0,03	0,01	16	4	0,02	0,00	3	0,6	0,00	0,00
Kleinhirn	68	28	0,01	0,01	70	12	0,01	0,01	35	5	0,01	0,00	16	3	0,00	0,00	3	1,0	0,00	0,00
verlängertes Rückenmark	71	33	0,01	0,00	76	10	0,01	0,00	39	5	0,01	0,00	17	2	0,00	0,00	5	0,9	0,00	0,00
Rückenmark	59	25	0,01	0,01	71	10	0,01	0,00	43	3	0,01	0,00	22	5	0,01	0,00	4	1,0	0,00	0,00
Herzmuskel	180	59	0,07	0,03	178	28	0,06	0,01	99	17	0,04	0,00	48	7	0,02	0,00	5	1,2	0,00	0,00
Lunge	200	80	0,11	0,04	197	15	0,15	0,06	106	10	0,07	0,01	52	8	0,03	0,00	9	9,9	0,01	0,02
Milz	104	36	0,07	0,05	107	19	0,05	0,02	80	8	0,03	0,02	53	10	0,02	0,01	5	1,4	0,00	0,00
Bauchspeicheldrüse	215	81	0,08	0,04	225	39	0,10	0,03	140	7	0,06	0,01	50	12	0,02	0,01	5	1,7	0,00	0,00
Nebennieren	368	119	0,01	0,00	406	32	0,01	0,00	276	48	0,01	0,00	260	40	0,01	0,00	26	7,2	0,00	0,00
Hoden	40	20	0,04	0,02	54	11	0,05	0,01	48	4	0,04	0,01	15	2	0,01	0,00	2	0,0	0,00	0,00
Nebenhoden	66	29	0,01	0,01	94	13	0,01	0,00	83	5	0,01	0,00	35	6	0,00	0,00	3	0,6	0,00	0,00
Muskel/g	78	32	0,07	0,03	82	12	0,07	0,01	53	8	0,04	0,01	30	7	0,03	0,01	4	0,5	0,00	0,00
Haut/g	84	33	0,07	0,03	91	15	0,08	0,01	77	7	0,06	0,01	72	34	0,06	0,03	6	1,2	0,01	0,00
Fett/g	87	47	0,07	0,03	117	32	0,10	0,02	117	27	0,10	0,02	77	21	0,06	0,02	28	10,5	0,02	0,01
Restkörper	102	40	6,71	2,66	106	18	6,83	1,02	79	7	5,11	0,53	44	5	2,71	0,21	7	1,7	0,60	0,15
Summe Verteilung*			98,38				96,05				82,59				9,95				0,80	
Urin			0,94	0,75			1,63	0,72			8,92	1,02			12,81	2,10			13,71	1,98
Faeces			0,00	0,00			0,02	0,02			3,43	1,94			71,58	1,72			77,26	3,98
Gesamtwiederfindung*			99,32				97,70				94,94				94,34				91,77	

* In der Summe ist das Plasma nicht enthalten. Für Muskel, Haut und Fett wurde je 1 g zugrunde gelegt.

Tabelle 11

Ratte: Prüfung des Unterschieds der ^{14}C-Konzentrationen beider Verteilungsserien nach intravenöser und oraler Applikation (univariate Varianzanalyse, zweifraktionell) anhand von 5 Variablen

++ = $p < 0,01$
\- = $p > 0,05$

O r g a n	Vergleich zwischen Applikationsarten		Vergleich zwischen den einzelnen Zeiten		Wechselwirkung (A x Z)	
	F-Wert [x]	FG [o]	F-Wert	FG	F-Wert	FG
Leber	225 ++	1; 30	419 ++	4; 30	28,10 ++	4; 30
Großhirn	318 ++	1; 30	274 ++	4; 30	20,68 ++	4; 30
Nieren	416 ++	1; 30	199 ++	4; 30	14,98 ++	4; 30
Blut	756 ++	1; 30	566 ++	4; 30	2,37 -	4; 30
Fett	326 ++	1; 30	30 ++	4; 30	1,22 -	4; 30

x Varianzverhältnis o Freiheitsgrade

Tabelle 12

Ratte: Berechnung der Konzentrationsunterschiede der verschiedenen Organe und Gewebe beider Applikationsarten (Werte aus Tabelle 9 und 1o)

$\frac{ng\ ^{14}C/g\ Organfeuchtgewicht\ intravenös}{ng\ ^{14}C/g\ Organfeuchtgewicht\ oral}$

Organ	1 Stunde	2 Stunden	8 Stunden	24 Stunden	7 Tage
Blut	6,1	5,5	4,4	4,2	4
Leber	2,2	1,9	1,3	3,5	12
Nieren	2,7	2,o	1,2	2,3	3
Magen-Darm-Kanal	-	-	-	2,5	3
Großhirn	8,1	4,9	1,5	1,8	5
Kleinhirn	8,6	5,o	1,6	2,2	6
verläng.Rückenmark	8,6	5,8	1,6	2,5	5
Rückenmark	9,6	5,1	1,6	1,8	6
Herzmuskel	4,3	2,9	1,9	2,5	5
Lunge	4,4	4,o	3,o	4,1	5
Milz	5,o	3,5	3,o	3,3	8
Bauchspeicheldrüse	4,6	3,1	2,8	4,4	4
Nebennieren	8,2	5,o	2,7	2,o	6
Hoden	6,4	5,o	2,2	2,8	4
Nebenhoden	6,5	4,2	2,6	3,1	6
Muskel	6,7	4,o	2,7	2,7	3
Haut	6,2	5,1	4,o	2,7	3
Fett	8,2	6,1	5,7	7,1	4
Restkörper	7,o	5,6	3,6	3,7	3

Tabelle 13

Ratte: Signifikanzniveau der Mittelwertsdifferenzen von erster Tötungszeit und den nachfolgenden Tötungszeiten je Applikationsart anhand von 10 Variablen (DUNNET-Test; ^{14}C-Konzentrationswerte aus Tabelle 9 und 10)

++ = $p < 0{,}01$
\+ = $p < 0{,}05$
\- = $p > 0{,}05$

Applikationsart	Organ	Zeiten 15'/30'	15'/1 h	15'/2 h	15'/8 h	15'/24 h	15'/7 d
intravenös	Blut	-	-	-	++	++	++
	Leber	-	-	++	++	++	++
	Lunge	-	+	++	++	++	++
	Großhirn	-	+	++	++	++	++
	Kleinhirn	-	+	++	++	++	++
	Milz	-	++	++	++	++	++
	Nebennieren	-	++	++	++	++	++
	Nieren	-	++	++	++	++	++
	Muskel	-	++	++	++	++	++
	Fett	++	-	-	-	-	++
		1 h/2 h	1 h/8 h	1 h/24 h	1 h/7 d		
oral	Blut	-	-	++	++		
	Leber	-	-	++	++		
	Lunge	-	+	++	++		
	Großhirn	-	+	++	++		
	Kleinhirn	-	+	++	++		
	Milz	-	-	+	++		
	Nebennieren	-	-	-	++		
	Nieren	-	-	++	++		
	Muskel	-	-	++	++		
	Fett	-	-	-	++		

Tabelle 14

Ratte: Signifikanzniveau der Mittelwertsdifferenzen von Blut und verschiedenen Organen je Tötungszeit und Applikationsart (DUNNET-Test; ^{14}C-Konzentrationswerte aus Tabelle 9 und 10)

++ p = 0,01
\+ p = 0,05
\- p = 0,05

Applikationsart	Zeit	Blut/ Leber	Blut/ Lunge	Blut/ Großhirn	Blut/ Kleinhirn	Blut/ Milz	Blut/ Nebennieren	Blut/ Nieren	Blut/ Muskel	Blut/ Fett
intravenös	15′	++	++	-	-	-	++	+	-	++
	30′	++	+	-	-	-	++	+	-	-
	1 h	++	+	-	-	-	++	+	-	-
	2 h	++	-	++	++	++	++	-	++	-
	8 h	++	-	++	++	++	++	-	++	++
	24 h	++	-	++	++	-	++	-	++	++
	7 d	++	++	+	-	++	+	-	++	++
oral	1 h	++	+	+	+	-	++	++	-	-
	2 h	++	+	+	+	-	++	++	-	-
	8 h	++	-	++	++	-	++	++	+	-
	24 h	++	-	++	++	-	++	+	-	++
	7 d	++	++	-	-	-	++	++	-	+

Tabelle 15

Hund (Beagle): ^{14}C-Blut- und Plasmaspiegel und ^{14}C-Elimination mit Urin und Faeces; ^{14}C-Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile; intravenöse Applikation von 0,4 mg/kg (5 µCi/kg) Δ^9-THC-^{14}C; die Prozentangaben für korpuskuläre Blutbestandteile beziehen sich auf die im Vollblut insgesamt vorhandene ^{14}C-Menge, die übrigen Prozentangaben auf die applizierte Dosis

Tier	1										2									
Zeit	Vollblut		Plasma	^{14}C-Bindung an korpuskulare Blutbestandteile in %	Urin		Faeces		Verteilung	Gesamtwiederfindung	Vollblut		Plasma	^{14}C-Bindung an korpuskulare Blutbestandteile in %	Urin		Faeces		Gesamtwiederfindung
	µg ^{14}C/100 ml	% ^{14}C/Gesamtblutvolumen	µg ^{14}C/100 ml		% ^{14}C		% ^{14}C		% ^{14}C	% ^{14}C additiv	µg ^{14}C/100 ml	% ^{14}C/Gesamtblutvolumen	µg ^{14}C/100 ml		% ^{14}C		% ^{14}C		% ^{14}C additiv
					Einzelfrakt.	add.	Einzelfrakt.	add.							Einzelfrakt.	add.	Einzelfrakt.	add.		
1'	263,28	61,24	449,22	15							174,61	40,61	310,96	11						
2'	132,01	30,71	214,16	19							101,49	23,60	176,95	13						
4'	64,22	14,94	104,04	19							53,20	12,37	94,27	11						
6'	44,65	10,39	74,97	16							38,99	9,07	66,18	15						
10'	34,83	8,10	54,82	21							35,37	7,06	53,34	25						
15'	32,06	7,46	47,31	26							34,74	6,92	46,95	32						
30'	25,50	5,93	34,39	33							28,19	5,86	38,60	32						
45'	21,69	5,05	28,31	35							23,65	5,50	31,22	34						
60'	20,20	4,70	26,26	35							22,45	5,22	28,61	36						
90'	18,36	4,27	24,91	32							20,79	4,84	26,73	36						
2 h	17,11	3,98	21,98	36	0,88						18,71	4,35	23,70	37	0,67					
3 h	15,37	3,58	19,83	35							16,30	3,79	20,33	38						
4 h	13,29	3,09	17,35	35	1,51	2,39					14,19	3,30	17,82	37	1,36	2,22				
5 h	12,27	2,85	15,61	36							12,40	2,88	15,33	38						
6 h	11,32	2,63	14,12	38							11,51	2,68	14,59	37	4,17	6,39				
7 h	10,25	2,38	12,71	38							10,34	2,40	13,48	35						
8 h	9,52	2,21	11,68	39							9,71	2,26	12,42	36	2,29	8,68				
10 h	8,41	1,96	10,32	39	9,88	12,27					8,80	2,05	11,17	36	2,04	10,72				
1 d	5,65	1,31	7,03	38	5,82	18,09	31,37			50,06	5,36	1,25	6,87	36	7,78	18,50	5,31			23,81
2 d	3,83	0,89	4,71	38	2,52	20,61	22,71	54,68		75,29	3,48	0,81	4,69	32	3,83	22,33	49,23	54,54		76,87
3 d	3,09	0,72	3,86	38	1,42	22,03	2,54	57,22		79,25	2,60	0,60	3,45	33	1,00	23,33	3,56	58,10		81,43
4 d	2,48	0,58	3,03	39	0,47	22,50	1,95	59,17		81,67	2,15	0,50	2,75	36	0,61	23,94	3,55	61,65		85,59
5 d	2,06	0,48	2,52	39	0,41	22,91	0,74	59,91		82,82	1,74	0,40	2,25	35	0,39	24,33	1,37	63,02		87,35
6 d	1,77	0,41	2,17	39	0,28	23,19	0,88	60,79		83,98	1,61	0,37	2,06	36	0,15	24,48	0,11	63,13		87,61
7 d	1,58	0,37	1,87	41	0,21	23,40	0,42	61,21		84,61	1,33	0,31	1,60	40	0,25	24,73	0,81	63,94		88,67
8 d	1,33	0,31	1,64	38	0,20	23,60	0,31	61,52		85,12	1,09	0,25	1,36	38	0,10	24,83	0,29	64,23		89,06
9 d	1,23	0,29	1,53	37	0,13	23,73	0,25	61,77		85,50	0,98	0,23	1,21	38	0,11	24,94	0,07	64,30		89,24
10 d	1,18	0,27	1,38	41	0,11	23,84	0,23	62,00		85,84	0,94	0,22	1,09	41	0,06	25,00	0,27	64,57		89,57
11 d	1,09	0,25	1,28	41	0,09	23,93	0,29	62,29		86,22	0,85	0,25	0,99	41	0,08	25,08	0,22	64,79		89,87
12 d	1,11	0,26	1,22	45	0,07	24,00	0,24	62,53		86,53	0,80	0,19	0,85	46	0,04	25,12	0,22	65,01		90,13
13 d	0,96	0,22	1,12	42	0,06	24,06	0,14	62,67		86,73	0,68	0,16	0,78	43	0,07	25,19	- -	65,01		90,20
14 d	0,92	0,21	1,08	41	0,04	24,10	0,14	62,81		86,91	0,69	0,16	0,74	46	0,04	25,23	0,14	65,15		90,38
15 d	0,86	0,20	0,99		0,04	24,14	0,10	62,91		87,05	0,63	0,15	0,72		0,03	25,26	- -	65,15		90,41
16 d	0,79	0,18	0,92		0,04	24,18	0,14	63,05		87,23	0,57	0,13	0,70		0,02	25,28	0,07	65,22		90,50
17 d	0,75	0,17	0,82		0,01	24,19	0,08	63,13		87,32	0,54	0,13	0,68		0,01	25,29	0,09	65,31		90,60
18 d	0,71	0,17	0,74		0,02	24,21	0,05	63,18		87,39	0,51	0,12	0,64		0,02	25,31	0,05	65,36		90,67
19 d	0,70	0,16	0,72		0,01	24,22	0,07	63,25		87,47	0,51	0,12	0,63		0,01	25,32	- -	65,36		90,68
20 d	0,67	0,16	0,71		0,03	24,25	0,05	63,30		87,55	0,49	0,11	0,58		0,02	25,34	0,10	65,46		90,80
21 d	0,60	0,14	0,64		0,01	24,26	0,08	63,38	1,46	89,10	0,48	0,11	0,56		0,01	25,35	0,04	65,50		90,85

Mit der von beiden Hunden quantitativ gesammelten Expirationsluft wurden 1 bis 4 Stunden p.a. 0,52 bzw. 0,63 % der applizierten ^{14}C-Radioaktivität eliminiert, 6 bis 10 Stunden p.a. 0,15 bzw. 0,17 % und 24 bis 26 Stunden p.a. je 0,03 %.

Tabelle 16

Hund (Beagle): ^{14}C-Blut- und Plasmaspiegel und ^{14}C-Elimination mit Urin, Faeces und Speichel; ^{14}C-Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile; orale Applikation von 0,4 mg/kg (20 uCi/kg Tier 3, 7 uCi/kg Tier 4) 6-^{14}C-; die Prozentangaben für korpuskuläre Blutbestandteile beziehen sich auf die im Vollblut insgesamt vorhandene ^{14}C-Menge, die übrigen Prozentangaben auf die applizierte ^{14}C-Dosis

Hund	3										4								
Zeit	Vollblut		Plasma	^{14}C-Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile	Speichel	Urin		Faeces		Verteilung	Gesamtwiederfindung	Vollblut		Plasma	^{14}C-Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile	Urin		Faeces		Gesamtwiederfindung
	µg ^{14}C/100 ml	% ^{14}C/Gesamtblutvolumen	µg ^{14}C/100 ml	%	ng ^{14}C/1 ml	% ^{14}C		% ^{14}C		% ^{14}C	% ^{14}C additiv	µg ^{14}C/100 ml	% ^{14}C/Gesamtblutvolumen	µg ^{14}C/100 ml	%	% ^{14}C		% ^{14}C		% ^{14}C additiv
						Einzelfrakt.	add.	Einzelfrakt.	add.							Einzelfrakt.	add.	Einzelfrakt.	add.	
15'	0,00	0,00	0,00									0,18	0,04	0,33	6					
30'	0,02	0,00	0,03									0,63	0,15	0,93	11					
45'	0,11	0,03	0,16									1,71	0,40	3,06	11					
60'	0,20	0,05	0,34	15	0	0,01						4,03	0,94	7,24	10					
90'	1,07	0,25	1,43	33								5,82	1,35	9,54	18					
2[b]	2,80	0,65	3,59	36	3	0,15	0,16					5,65	1,31	9,35	17	0,06				
3[b]	7,02	1,64	9,54	32	6	0,62	0,78					4,83	1,12	7,85	19					
4[b]	12,32	2,87	15,08	39	12	1,03	1,81					4,39	1,02	7,10	19	1,16	1,22			
5[b]	11,71	2,73	14,62	38	15	1,78	3,59					3,61	0,84	5,42	24					
6[b]	9,73	2,27			15	1,48	5,07					3,70	0,86	5,81	21	2,06	3,28			
7[b]	8,65	2,02	11,00	36	11	1,17	6,24					3,93	0,91	6,12	22					
8[b]	7,82	1,82	10,09	35	11	1,01	7,25					3,32	0,82	5,18	26	1,52	4,80			
9[b]	7,28	1,70	9,63	34	11	0,92	8,17													
10[b]	6,93	1,61	9,06	35	12	0,72	8,89					2,50	0,58	3,83	23	1,12	5,92			
11[b]	6,43	1,50	8,39	32	13	0,64	9,53													
12[b]	6,20	1,44	7,96	38	11	0,54	10,07					2,15	0,50	3,11	27	0,88	6,80			
1[d]	3,91	0,91	5,49	30	10	6,00	16,07	16,44			16,51	1,45	0,34	1,95	32	4,04	10,84	47,43		58,27
2[d]	1,90	0,44	2,65	30	5	2,06	18,13	55,79	77,23		81,36	0,70	0,16	1,01	27	1,41	11,25	25,37	72,80	84,05
3[d]	1,31	0,31	1,72	34		0,65	18,78	2,85	75,08		92,86	0,51	0,12	0,70	31	0,50	11,75	3,20	76,00	87,75
4[d]	0,96	0,22	1,17	39		0,25	19,03	1,29	76,37		96,40	0,38	0,09	0,50	34	0,16	11,91	0,92	76,92	88,91
5[d]	0,68	0,16	0,85	32	0	0,12	19,15	0,71	77,08		96,23	0,31	0,07	0,40	35	0,07	11,98	0,33	77,25	89,23
6[d]	0,62	0,14	0,74	40	0	0,09	19,24	0,08	77,16		96,40	0,27	0,06	0,37	30	0,04	12,02	-	77,25	89,27
7[d]						0,04	19,28	0,46	77,62		96,90	0,21	0,05	0,31	24	0,03	12,05	0,12	77,37	89,42
8[d]	0,49	0,11	0,52	47	0	0,05	19,33	0,01	77,63		96,96	0,21	0,05	0,26		0,03	12,08	0,03	77,40	89,48
9[d]	0,48	0,11	0,53			0,04	19,37	0,05	77,68		97,05	0,21	0,05	0,22		0,01	12,10	0,04	77,44	89,54
10[d]	0,41	0,10	0,49			0,04	19,41	0,17	77,85		97,26	0,20	0,05	0,22		0,01	12,11	0,02	77,46	89,57
11[d]	0,36	0,08	0,43			0,02	19,43	0,07	77,92		97,35	0,18	0,04	0,21		0,01	12,12	0,04	77,50	89,62
12[d]	0,40	0,09	0,38			0,01	19,44	0,01	77,93		97,37	0,18	0,04	0,20		0,01	12,13	0,02	77,52	89,65
13[d]	0,32	0,07	0,35			0,01	19,45	0,06	77,99		97,44	0,17	0,04	0,19		0,01	12,14	0,00	77,52	89,66
14[d]	0,33	0,07	0,35			0,01	19,46	0,05	78,04	0,50	98,00	0,17	0,04	0,19		0,01	12,15	0,03	77,55	89,70
15[d]												0,16	0,04	0,18		0,01	12,16	0,01	77,56	89,72
16[d]												0,16	0,04	0,16		0,01	12,17	0,01	77,57	89,74
17[d]												0,16	0,04	0,16		0,01	12,18	0,01	77,58	89,76
18[d]												0,15	0,03	0,16		0,00	12,18	0,01	77,59	89,77
19[d]												0,15	0,03	0,15		0,00	12,18	0,01	77,60	89,78
20[d]												0,14	0,03	0,15		0,00	12,18	0,01	77,61	89,79
21[d]												0,13	0,03	0,14		0,00	12,18	0,01	77,62	89,80

Mit der von Hund 4 quantitativ gesammelten Expirationsluft wurden 1 - 4 Std. p.a. 0,15 % der applizierten ^{14}C-Radioaktivität eliminiert, 6 - 10 Std. p.a. 0,12 % und 24 - 26 Std. p.a. 0,02 %.

Hund (Beagle): ^{14}C-Plasmaspiegel und ^{14}C-Elimination mit Galle, Urin und Faeces; orale Applikation von 0,4 mg/kg (7 µCi/kg) Δ^8-THC-^{14}C; die Prozentangaben beziehen sich auf die applizierte ^{14}C-Dosis

Tier	5								
Zeit	Plasma		Galle		Urin		Faeces		Gesamtwiederfindung
	µg ^{14}C/100 ml	% ^{14}C/Gesamt-Plasma-Volumen	% ^{14}C		% ^{14}C		% ^{14}C		% ^{14}C
			Einzelfrakt.	add.	Einzelfrakt.	add.	Einzelfrakt.	add.	additiv
15'	0,02	0,00							
30'	0,02	0,00							
45'	0,05	0,01							
60'	0,06	0,01							
90'	0,11	0,01							
2h	0,82	0,10	0,21		0,04				
3h	1,73	0,20							
4h	2,22	0,26	3,55	3,76	0,25	0,29			
5h	2,59	0,30							
6h	3,52	0,41	4,61	8,37	0,79	1,08			
7h	4,00	0,46							
8h	5,38	0,63	8,49	16,86	0,96	2,04			
10h	6,02	0,70	6,71	23,57	1,18	3,22			
12h	3,92	0,46	5,38	28,95	1,10	4,32			
1d	1,06	0,12	6,19	35,14	1,51	5,83	0,02		40,99
2d			3,34	38,48	0,95	6,78	21,32	21,34	66,60
3d	0,80	0,09	5,21	43,69	1,05	7,83	10,10	31,44	82,96
4d	0,44	0,05	- -	43,69	0,53	8,36	- -	31,44	83,49
5d	0,28	0,03	- -	43,69	0,15	8,51	5,01	36,45	88,65
6d	0,27	0,03	- -	43,69	0,09	8,60	0,30	36,75	89,04
7d			- -	43,69	0,04	8,64	0,40	37,15	89,48

Tabelle 18

Affe (Pavian): ^{14}C-Blut- und Plasmaspiegel und ^{14}C-Elimination mit Urin und Faeces; ^{14}C-Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile; intravenöse Applikation von 0,2 mg/kg (9 µCi/kg) Δ^9-THC-^{14}C; die Prozentangaben für korpuskuläre Blutbestandteile beziehen sich auf die im Vollblut insgesamt vorhandene ^{14}C-Menge, die übrigen Prozentangaben auf die applizierte Dosis

Tier		1								2							
Zeit	Vollblut		Plasma	^{14}C-Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile in %	Urin		Faeces		Verteilung	Gesamtwiederfindung	Vollblut		Plasma	^{14}C-Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile in %	Urin		Faeces		Gesamtwiederfindung
	µg ^{14}C/100 ml	% ^{14}C/Gesamtblutvolumen	µg ^{14}C/100 ml		% ^{14}C		% ^{14}C		% ^{14}C	% ^{14}C	µg ^{14}C/100 ml	% ^{14}C/Gesamtblutvolumen	µg ^{14}C/100 ml		% ^{14}C		% ^{14}C		% ^{14}C
					Einzelfrakt.	add.	Einzelfrakt.	add.		additiv					Einzelfrakt.	add.	Einzelfrakt.	add.	additiv
1'	92,81	28,30	143,73	7							92,49	28,21	144,71	6					
2'	83,37	19,33	98,10	7							53,82	16,42	83,19	7					
4'	36,99	11,28	55,10	11							35,87	10,94	56,26	6					
6'	29,73	9,07	45,96	7							32,61	9,95	50,84	6					
10'	24,10	7,35	35,18	12							26,22	8,00	41,69	5					
15'	20,66	6,30	31,17	9							23,58	7,19	36,17	3					
30'	17,54	5,35	26,07	11							18,73	5,71	30,14	5					
45'	16,05	4,89	22,95	14							16,58	5,05	25,21	4					
60'	14,53	4,44	21,07	13	3,13						15,96	4,87	24,87	7	7,34				
90'	11,71	3,57	17,17	12							13,76	4,19	22,60	1					
2 h	11,18	3,41	16,12	14	3,99	7,12					13,15	4,01	20,41	7	5,31	12,65			
3 h	10,40	3,17	14,05	19	4,01	11,13					11,78	3,59	18,01	8	2,64	15,29			
4 h	9,55	2,91	12,81	19	3,74	14,87					10,26	3,13	16,10	6	1,81	17,10			
5 h	9,01	2,75									9,79	2,98	15,83	3					
6 h	8,55	2,61	11,53	19	3,97	18,84					9,21	2,81	15,94	9	2,84	19,94			
8 h	7,53	2,29	9,80	22	2,95	21,79					7,90	2,41	11,62	12	1,76	21,70			
10 h	6,71	2,04	9,16	18	1,70	23,49					7,34	2,24	10,36	15	1,17	22,87			
12 h	6,25	1,91	8,27	21	1,41	24,90					6,85	2,09	9,91	13	1,02	23,89			
1 d	5,34	1,63	6,76	24	4,61	29,51	16,88			46,39	5,90	1,80	8,06	18	4,69	28,58	23,34		51,92
2 d	3,97	1,21	4,95	25	4,63	34,14	6,88	25,76		57,90	4,12	1,26	5,86	15	3,51	32,09	12,72	36,06	68,15
3 d	3,31	1,01	4,17	24	3,19	37,33	8,51	32,27		69,60	3,20	0,97	4,47	16	2,03	34,12	4,68	40,74	74,86
4 d	2,69	0,82	3,38	25	1,46	38,79	4,99	37,26		76,05	2,64	0,81	3,51	20	0,69	34,81	3,06	43,80	78,61
5 d					0,88	39,67	3,02	40,28		79,95	2,38	0,73	3,10	22	1,07	35,88	1,08	44,88	80,76
6 d	2,21	0,67	2,68	27	0,71	40,38	2,61	42,89		83,27	2,05	0,63	2,54	26	0,92	36,80	2,36	47,24	84,04
7 d					0,56	40,94	1,33	44,22		85,16					0,52	37,32	1,50	48,74	86,06
8 d	1,70	0,52	2,10	26	0,42	41,36	1,19	45,41		86,77	1,57	0,48	1,96	25	0,37	37,69	1,18	49,92	87,61
9 d					0,27	41,63	0,70	46,11		87,74					0,29	37,98	1,01	50,93	88,91
10 d	1,56	0,48	2,05	21	0,19	41,82	0,97	47,08		88,90	1,25	0,38	1,51	27	0,28	38,26	0,69	51,62	89,88
11 d					0,16	41,98	0,25	47,33		89,31					0,18	38,44	0,41	52,03	90,47
12 d	1,40	0,43	1,80	23	0,09	42,07	0,50	47,83		89,90	1,11	0,34	1,43	23	0,14	38,58	0,31	52,34	90,92
13 d					0,06	42,13	0,29	48,12		90,25					0,14	38,72	0,35	52,69	91,41
14 d	1,17	0,35	1,44	26	0,09	42,22	0,44	48,56	6,24	97,02	0,90	0,28	1,16	22	0,12	38,84	0,32	53,01	91,85
15 d															0,10	38,94	0,42	53,43	92,37
16 d											0,80	0,24	0,77		0,08	39,02	0,23	53,66	92,68
17 d															0,07	39,09	0,17	53,83	92,92
18 d															0,05	39,14	0,18	54,01	93,15
19 d															0,05	39,19	0,10	54,11	93,30
20 d											0,60	0,18	0,72		0,06	39,25	0,19	54,30	93,55
21 d															0,05	39,30	0,09	54,39	93,69
22 d															0,04	39,34	0,12	54,51	93,85
23 d															0,04	39,38	0,10	54,61	93,99
24 d											0,49	0,15	0,62		0,03	39,41	0,10	54,71	94,12
25 d															0,03	39,44	0,08	54,79	94,23
26 d															0,03	39,47	0,07	54,86	94,33
27 d															0,02	39,49	0,04	54,90	94,39
28 d											0,42	0,12	0,52		0,03	39,52	0,09	54,99	94,51

Affe (Pavian): ^{14}C-Blut- und Plasmaspiegel und ^{14}C-Elimination mit Urin und Faeces; ^{14}C-Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile; orale Applikation von 0,2 mg/kg (15 µCi/kg) Δ^9-THC-^{14}C; die Prozentangaben für korpuskuläre Blutbestandteile beziehen sich auf die im Vollblut insgesamt vorhandene ^{14}C-Menge, die übrigen Prozentangaben auf die applizierte ^{14}C-Dosis

Tier	3									4							
Zeit	Vollblut		Plasma	^{14}C-Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile in %	Urin		Faeces		Verteilung	Gesamtwiederfindung	Vollblut		Plasma	^{14}C-Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile in %	Urin		Faeces		Gesamtwiederfindung
	µg ^{14}C/100 ml	% ^{14}C/Gesamtblutvolumen	µg ^{14}C/100 ml		% ^{14}C		% ^{14}C		% ^{14}C	% ^{14}C additiv	µg ^{14}C/100 ml	% ^{14}C/Gesamtblutvolumen	µg ^{14}C/100 ml		% ^{14}C		% ^{14}C		% ^{14}C additiv
					Einzelfrakt.	add.	Einzelfrakt.	add.							Einzelfrakt.	add.	Einzelfrakt.	add.	
5'	0,00		0,00								0,00		0,00						
15'	0,01	0,00	- -								0,01	0,00	0,02	0					
30'	0,13	0,04	0,21	0	0,00						0,06	0,02	0,09	0	0,00				
45'	1,90	0,58	- -								0,15	0,04	0,19	8					
60'	3,99	1,22	6,71	0	0,58						0,33	0,10	0,52	5	0,06	0,06			
90'	2,90	0,88	4,59	5							0,71	0,22	1,09	9					
2^h	1,92	0,59	3,12	2	2,68	3,06					1,11	0,34	1,74	9	0,68	0,74			
3^h	1,11	0,34	1,76	5	0,78	3,84					1,59	0,49	2,35	12	0,93	1,67			
4^h	0,98	0,30	1,52	6	0,57	4,41					1,26	0,39	1,94	8	1,08	2,75			
5^h	0,95	0,29	1,41	11	0,56	4,97					1,05	0,32	1,56	11	0,85	3,60			
6^h	0,89	0,27	1,34	10	0,41	5,38					0,96	0,30	1,38	14	0,93	4,53			
8^h	0,81	0,25	1,23	9	0,68	6,06					0,84	0,27	1,20	19	1,38	5,91			
10^h	0,68	0,21	1,05	7	0,51	6,57					0,83	0,25			0,98	6,89			
12^h	0,66	0,20	0,93	9	0,46	7,03					0,80	0,25	1,12	17	0,10	6,99			
1^d	1,85	0,56	2,78	10	2,66	9,69	5,26			14,95	1,28	0,39	1,83	14	4,83	11,82	59,89		81,71
2^d	1,01	0,31	1,49	12	5,19	14,88	32,00	37,26		52,14	0,83	0,25	1,16	16	2,84	14,66	25,48	65,37	80,03
3^d	0,66	0,20	0,90	18	3,48	18,36	20,37	57,63		75,99	0,45	0,14	0,59	22	1,25	15,91	5,03	70,40	86,31
4^d	0,39	0,12	0,55	15	0,83	19,19	7,46	65,09		84,28	0,33	0,10	0,44	21	0,53	16,44	0,98	71,38	87,82
5^d					0,74	19,93	1,29	66,38		86,31					0,50	16,74	0,58	71,96	88,70
6^d	0,40	0,12	0,55		0,40	20,33	2,05	68,43		88,76	0,28	0,09	0,35		0,16	16,90	0,51	72,47	89,37
7^d					0,16	20,49	1,11	69,54		90,03					0,14	17,04	0,36	72,83	89,92
8^d	0,34	0,10	0,40		0,15	20,64	0,51	70,05		90,69	0,22	0,06	0,29		0,12	17,21	0,20	73,03	90,24
9^d					0,12	20,76	0,43	70,48		91,24					0,08	17,29	0,14	73,17	90,46
10^d	0,29	0,09	0,35		0,06	20,82	0,31	70,79		91,61	0,21	0,06	0,30		0,06	17,35	0,10	73,27	90,62
11^d					0,06	20,88	0,36	71,15		92,03					0,04	17,39	0,08	73,35	90,74
12^d	0,24	0,07	0,31		0,06	20,94	0,26	71,41		92,35	0,19	0,06	0,28		0,04	17,43	0,07	73,42	90,85
13^d					0,04	20,98	0,15	71,56		92,54					0,02	17,45	0,05	73,47	90,92
14^d	0,21	0,06	0,29		0,02	21,00	0,23	71,79	0,85	93,64	0,16	0,05			0,02	17,47	0,07	73,54	91,01
15^d															0,02	17,49	0,02	73,56	91,05
16^d															0,01	17,50	0,04	73,60	91,10
17^d															0,01	17,51	0,02	73,62	91,13
18^d															0,01	17,52	0,01	73,63	91,15
19^d															0,01	17,53	0,02	73,65	91,18
20^d															0,01	17,54	0,03	73,68	91,22
21^d															0,01	17,55	0,00	73,70	91,25
22^d															0,01	17,56	0,01	73,71	91,27
23^d															0,00	17,56	0,01	73,72	91,28
24^d															0,00	17,56	0,01	73,73	91,29

Tabelle 2o

Ratte, Hund, Affe: Geschwindigkeitskonstanten (h^{-1}) der einzelnen Transport- und Diffusionsvorgänge von Δ^8-THC und/oder seinen Metaboliten im Organismus nach intravenöser Applikation von Δ^8-THC-^{14}C (Analogcomputersimulation)

Spezies	Dosis	k_2	k_3	k_4	k_5	k_6	k_7	k_8	k_e
Hund 1	o,4 mg/kg (5µCi/kg)	o,o5o8	o,oo44	o,1675	o,44oo	o,o88o	o,56oo	o,o585	o,oo4 o
Hund 2	dito	o,o518	o,oo44	o,167o	o,4339	o,o934	o,56oo	o,o667	o,oo4 o
Affe 1	o,2 mg/kg (9µCi/kg)	o,o657	o,oo12	o,2788	o,3169	o,o267	o,8oo4	o,o584	o,oo1 1
Affe 2	dito	o,o67o	o,oo19	o,2191	o,2963	o,o414	o,5494	o,o536	o,oo1 1
Ratte n = 4 (Blut) n = 6 (Exkremente)	1 mg/kg (56µCi/kg)	o,1585	o,o119	o,1254	o,7888	o,1488	o,7717	o,2oo3	o,o1o1

Fig. 1

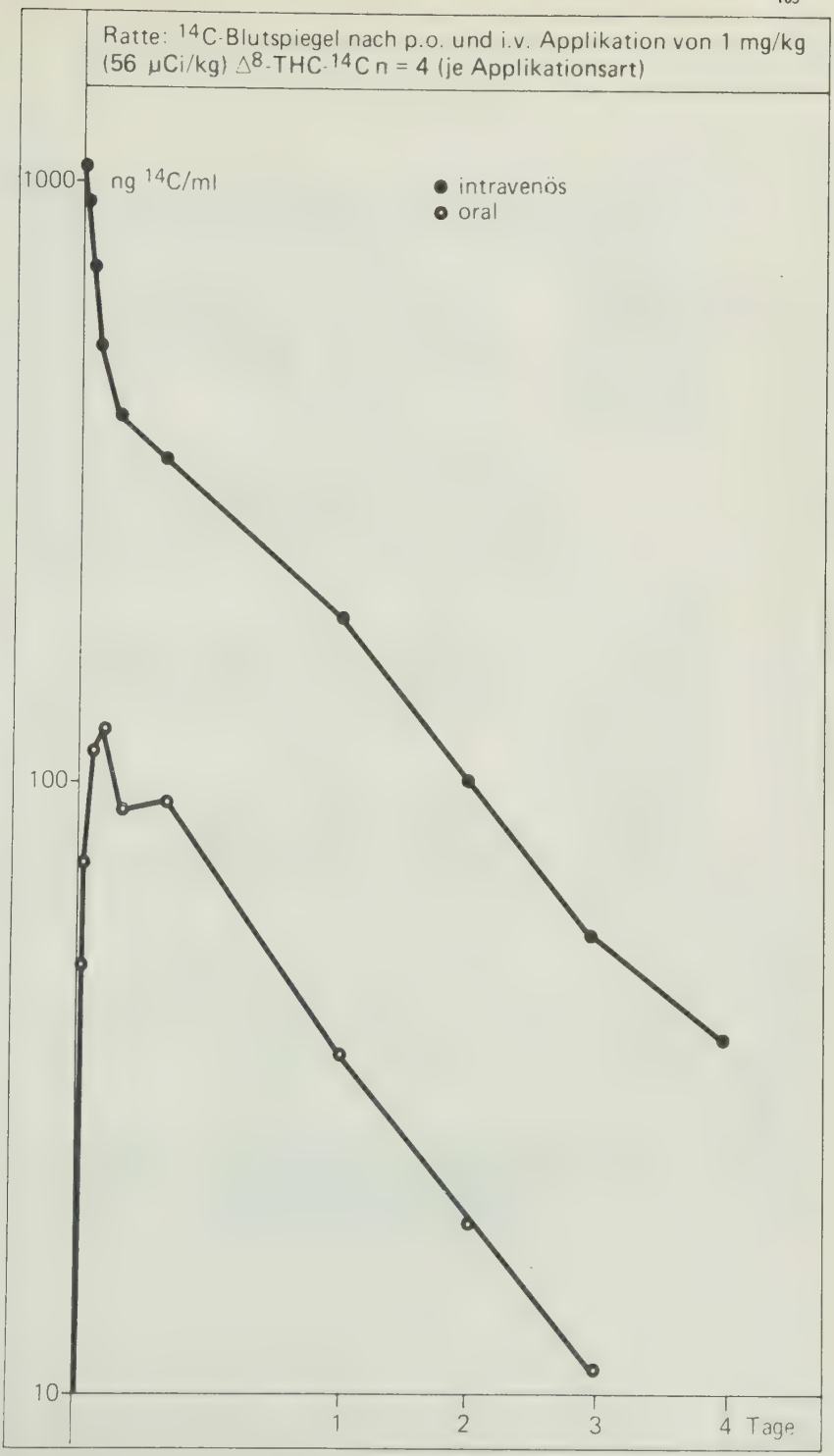

Ratte: ^{14}C-Blutspiegel nach p.o. und i.v. Applikation von 1 mg/kg (56 µCi/kg) Δ^8-THC-^{14}C n = 4 (je Applikationsart)
1000
ng ^{14}C/ml
intravenös
oral
100
10
1
2
3
4 Tage

Fig. 2

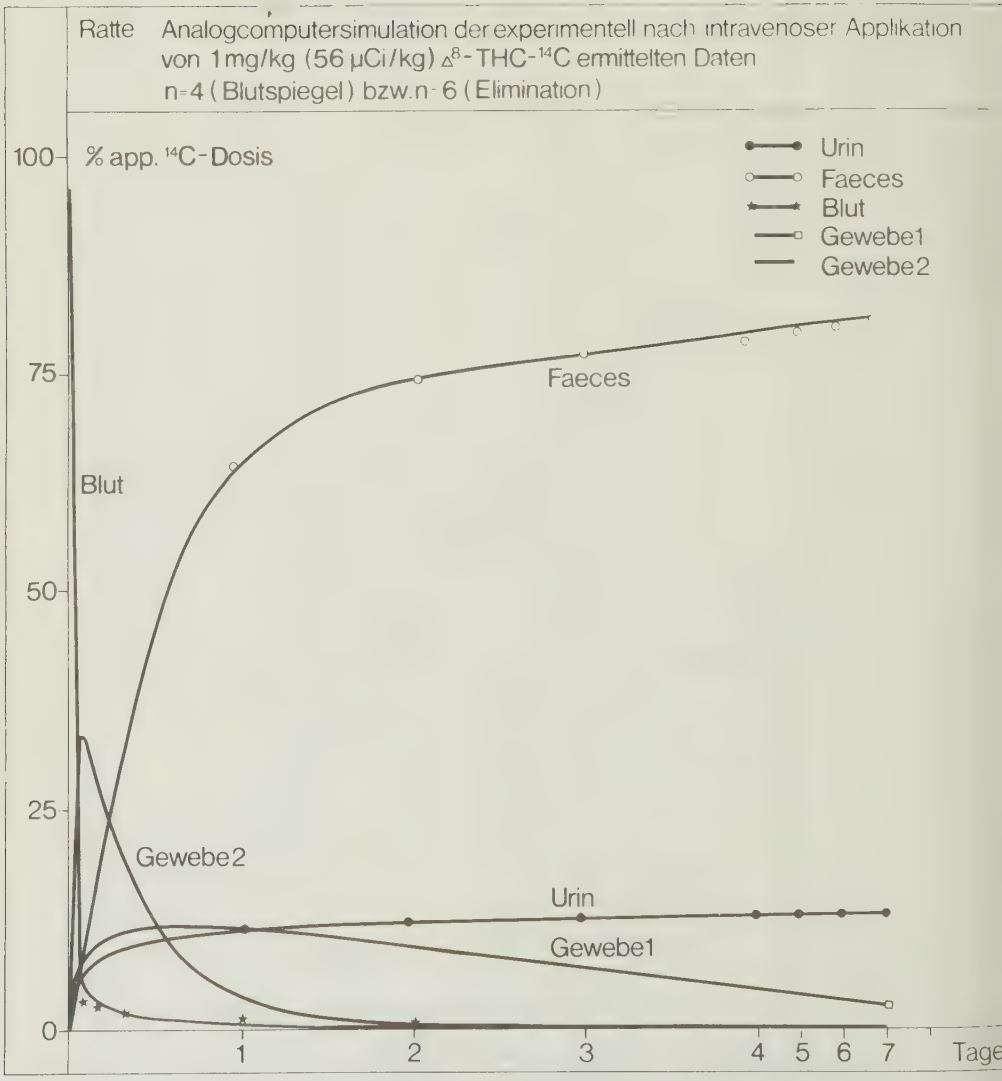
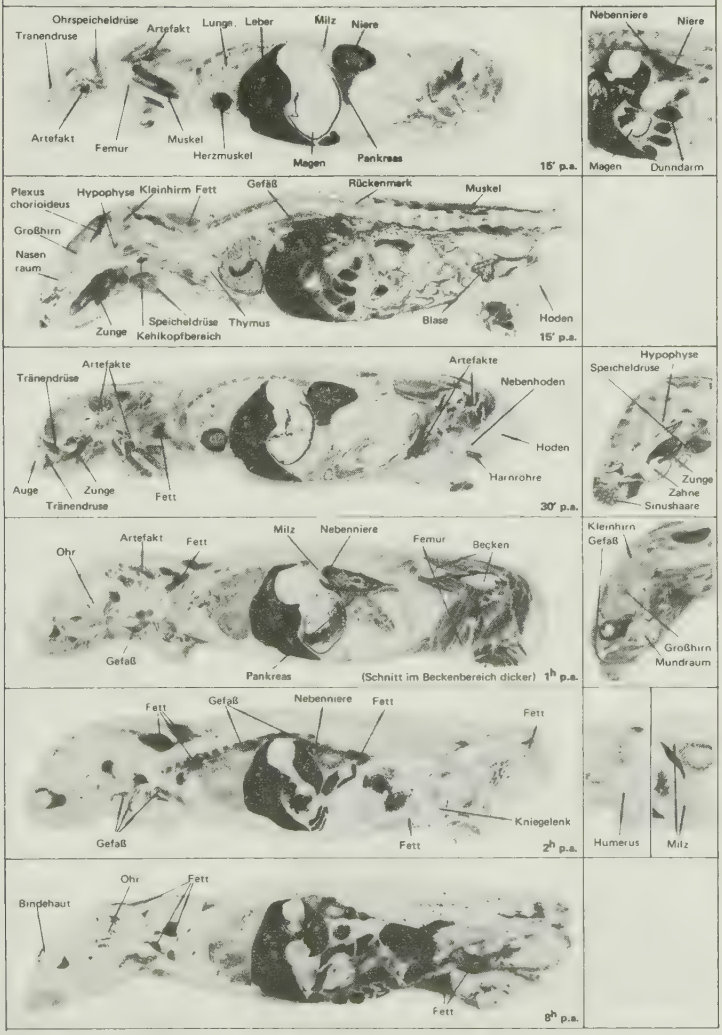

Ratte Analogcomputersimulation der experimentell nach intravenoser Applikation von 1 mg/kg (56 µCi/kg) Δ⁸-THC-¹⁴C ermittelten Daten
n=4 (Blutspiegel) bzw. n=6 (Elimination)
% app. ¹⁴C-Dosis
100
75
50
25
0
Urin
Faeces
Blut
Gewebe1
Gewebe2
Faeces
Blut
Gewebe2
Urin
Gewebe1
1
2
3
4
5
6
7
Tage

Fig. 3

Autoradiographien an der Ratte; intravenöse Applikation von 2 mg/kg (112 µCi/kg) Δ^8-THC-^{14}C



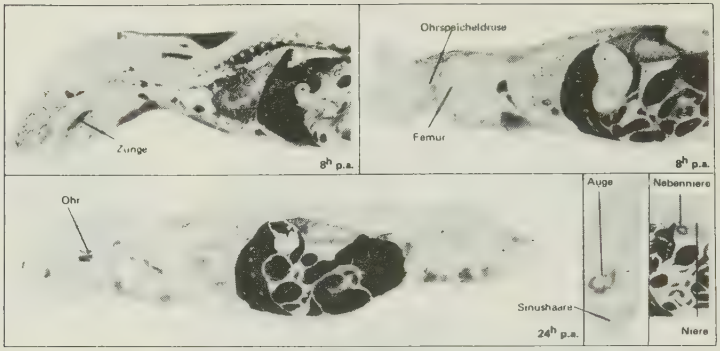

Zunge
8h p.a.
Ohrspeicheldrüse
Femur
8h p.a.
Ohr
Auge
Nebenniere
Sinushaare
24h p.a.
Niere

Fig. 4

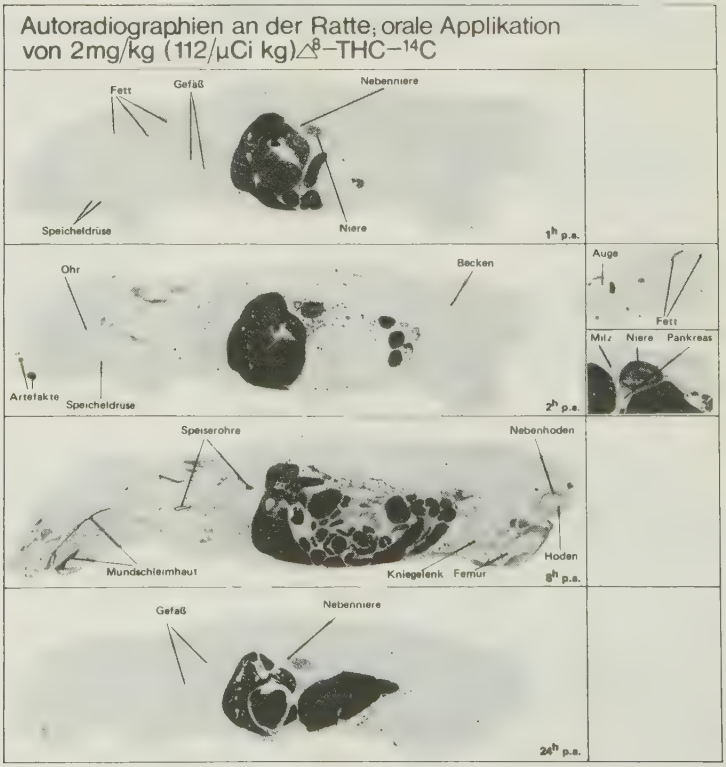

Autoradiographien an der Ratte; orale Applikation von 2mg/kg (112/µCi kg)Δ⁸–THC–¹⁴C
Fett
Gefäß
Nebenniere
Speicheldrüse
Niere
1h p.a.
Ohr
Becken
Auge
Fett
Milz
Niere
Pankreas
Artefakte
Speicheldrüse
2h p.a.
Speiserohre
Nebenhoden
Mundschleimhaut
Kniegelenk
Femur
Hoden
8h p.a.
Gefäß
Nebenniere
24h p.a.

Fig. 5

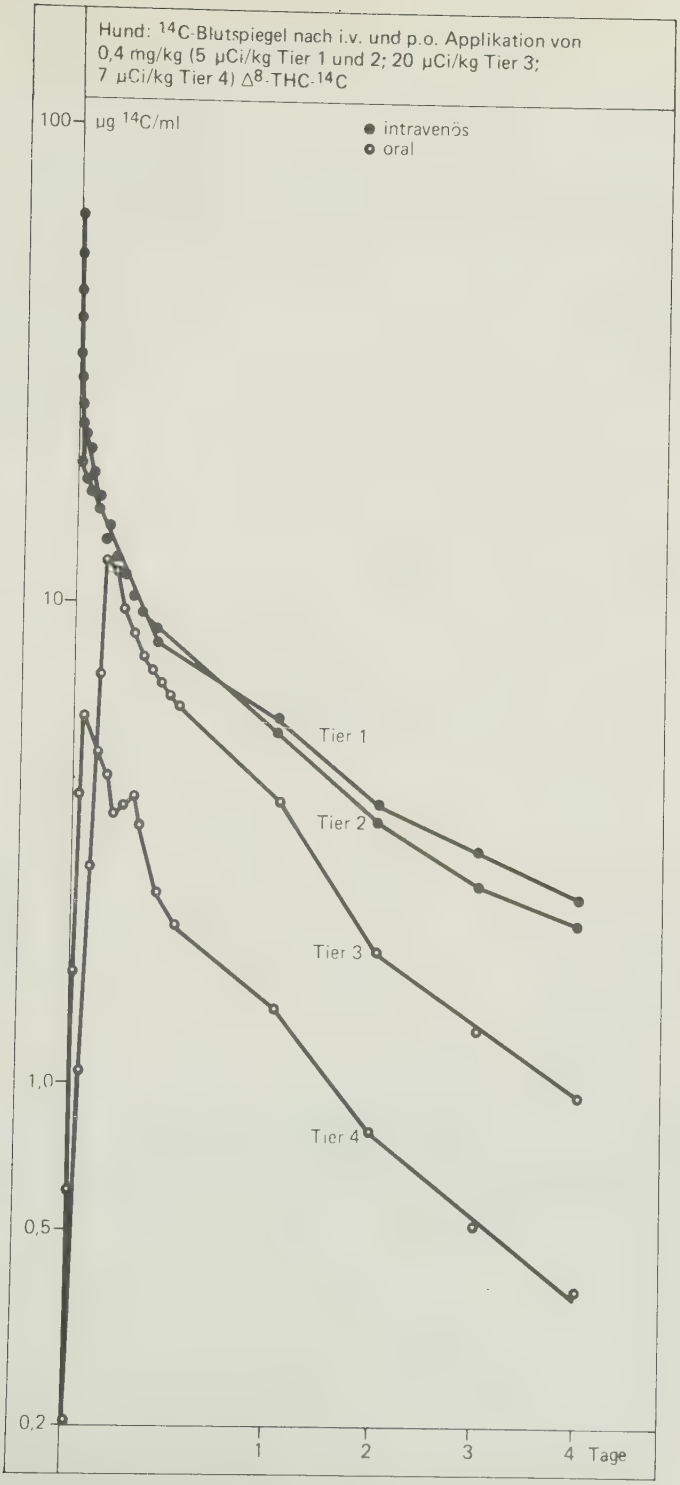

Hund: ^{14}C-Blutspiegel nach i.v. und p.o. Applikation von 0,4 mg/kg (5 µCi/kg Tier 1 und 2; 20 µCi/kg Tier 3; 7 µCi/kg Tier 4) Δ^8-THC-^{14}C
µg ^{14}C/ml
intravenös
oral
100
10
1,0
0,5
0,2
Tier 1
Tier 2
Tier 3
Tier 4
1
2
3
4 Tage

Fig.6

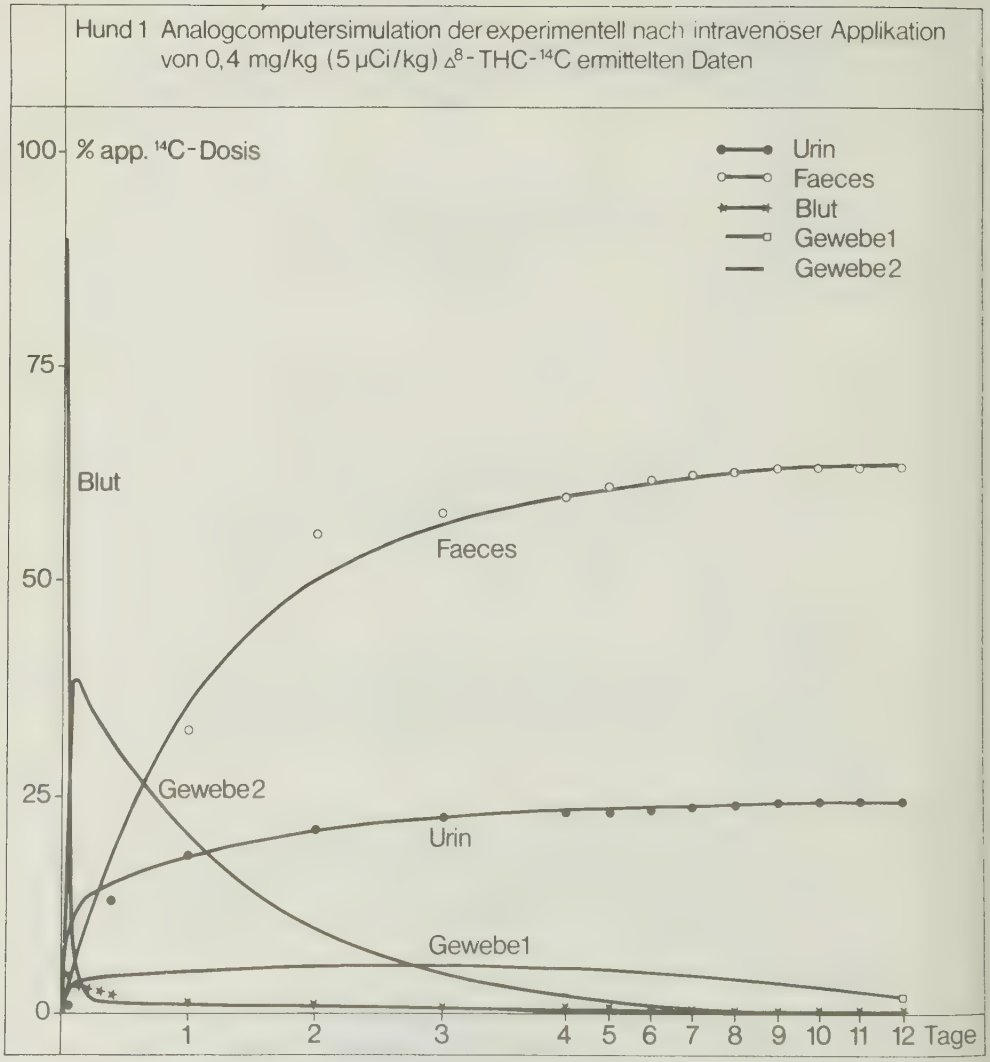

Hund 1 Analogcomputersimulation der experimentell nach intravenöser Applikation von 0,4 mg/kg (5 µCi/kg) Δ8-THC-14C ermittelten Daten
100
% app. 14C-Dosis
75
50
25
0
Urin
Faeces
Blut
Gewebe1
Gewebe2
Blut
Faeces
Gewebe2
Urin
Gewebe1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
Tage

Fig. 7

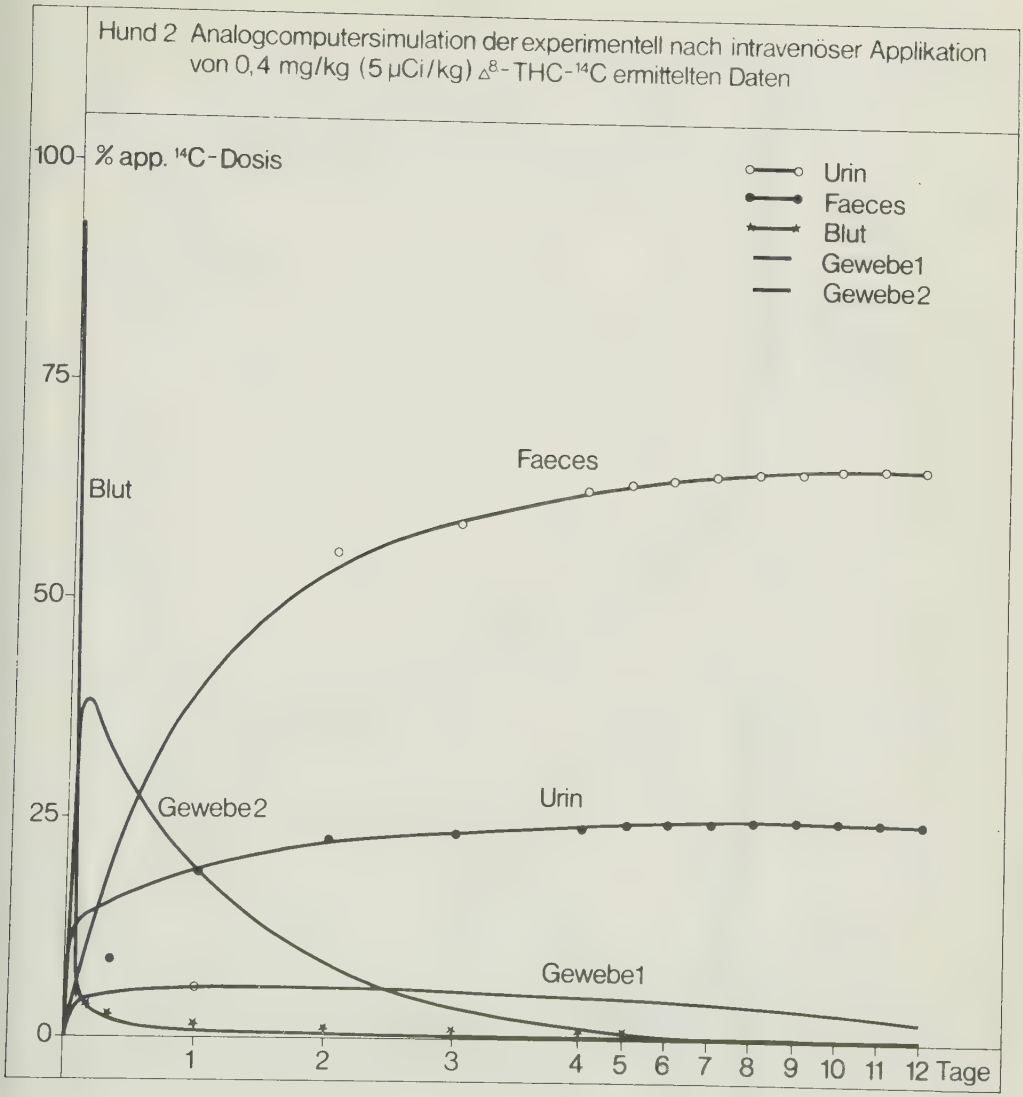

Hund 2 Analogcomputersimulation der experimentell nach intravenöser Applikation von 0,4 mg/kg (5 µCi/kg) Δ8-THC-14C ermittelten Daten
% app. 14C-Dosis
100
75
50
25
0
Urin
Faeces
Blut
Gewebe1
Gewebe2
Blut
Faeces
Gewebe2
Urin
Gewebe1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12 Tage

Fig.8

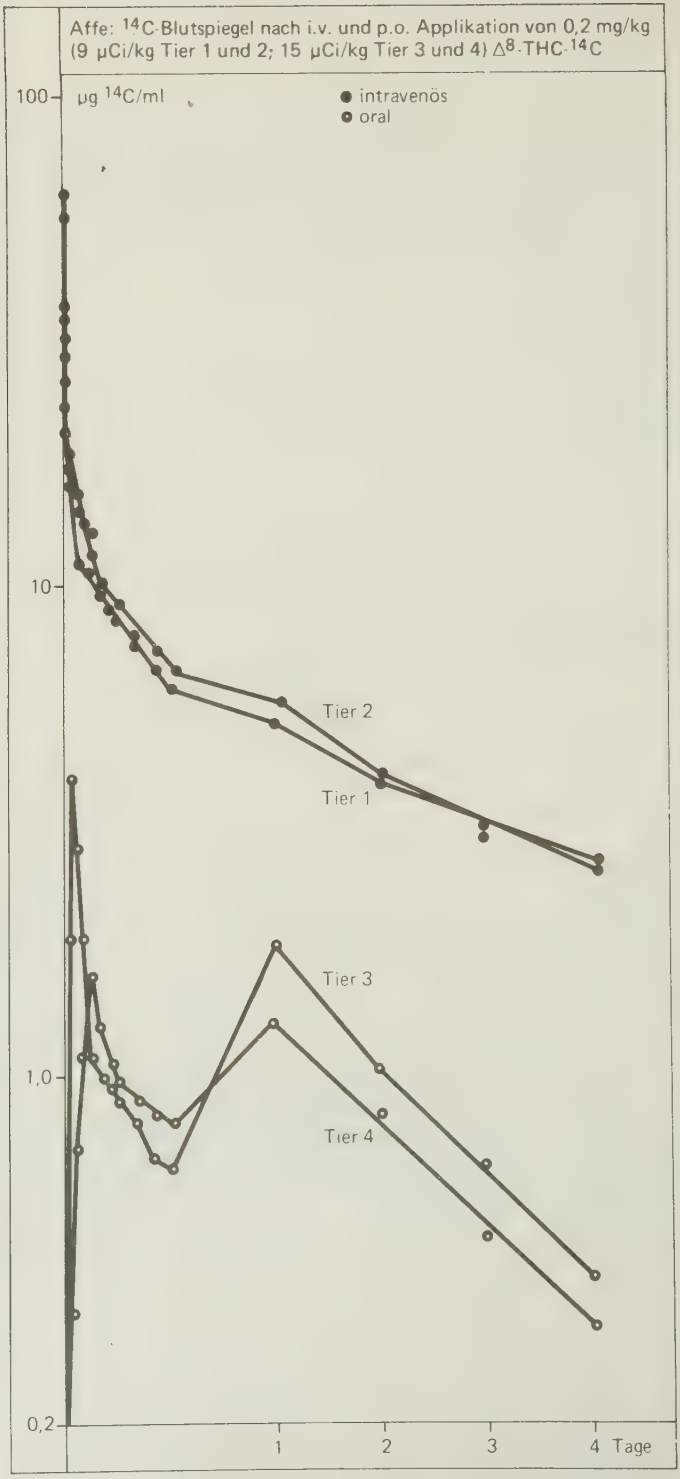

Affe: ^{14}C-Blutspiegel nach i.v. und p.o. Applikation von 0,2 mg/kg
(9 µCi/kg Tier 1 und 2; 15 µCi/kg Tier 3 und 4) Δ^8-THC-^{14}C
µg ^{14}C/ml
intravenös
oral
100
10
1,0
0,2
Tier 2
Tier 1
Tier 3
Tier 4
1
2
3
4 Tage

Fig. 9

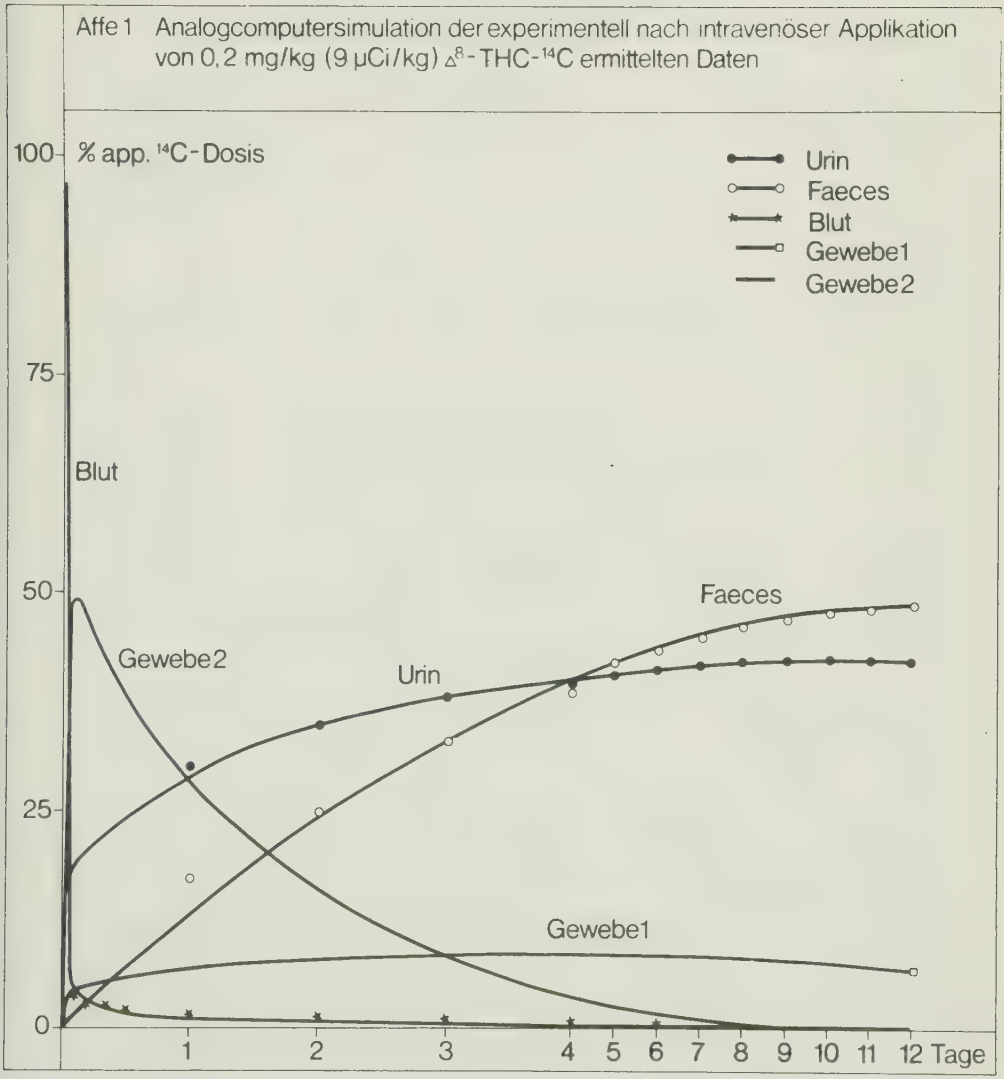
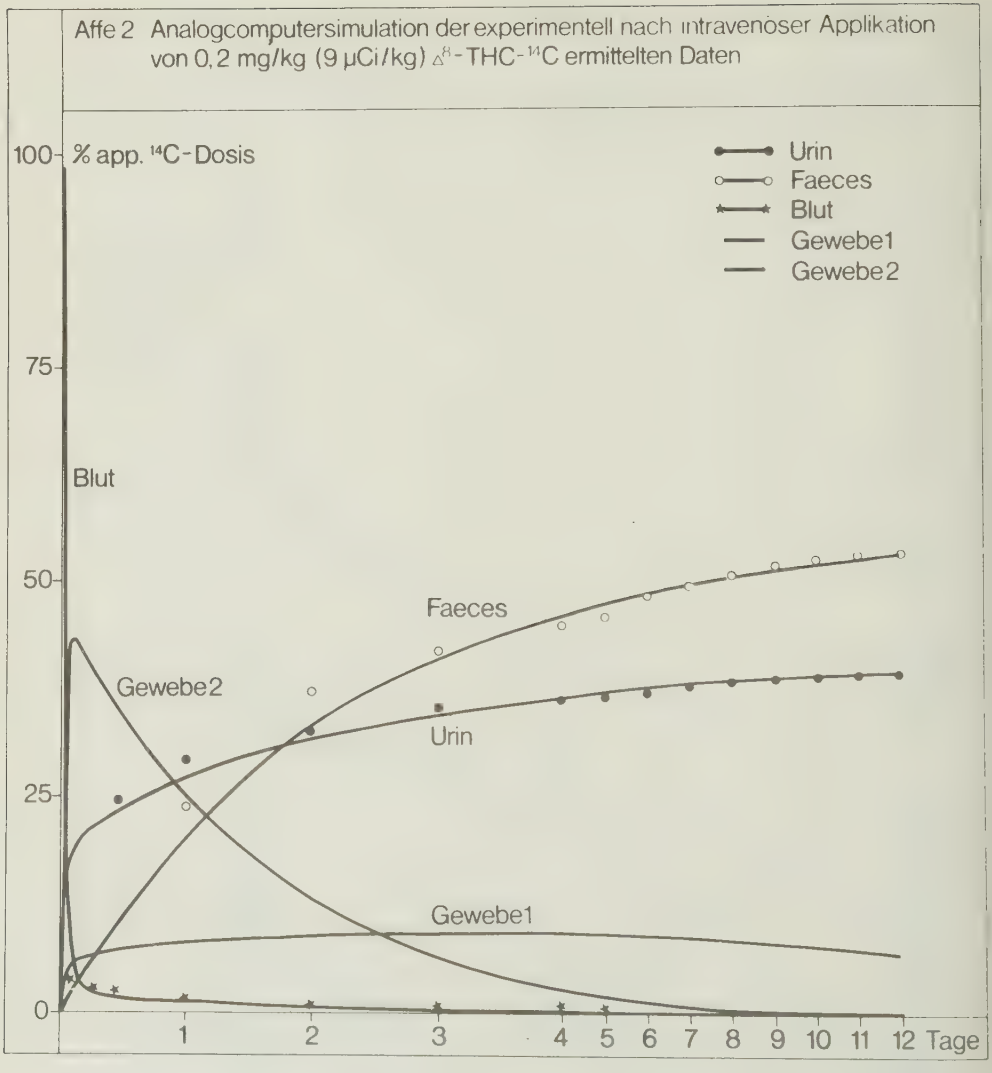

Affe 1 Analogcomputersimulation der experimentell nach intravenöser Applikation von 0,2 mg/kg (9 µCi/kg) Δ⁸-THC-¹⁴C ermittelten Daten
% app. ¹⁴C-Dosis
Urin
Faeces
Blut
Gewebe1
Gewebe2
100
75
50
25
0
Blut
Faeces
Gewebe2
Urin
Gewebe1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12 Tage

Fig. 10


Affe 2 Analogcomputersimulation der experimentell nach intravenöser Applikation von 0,2 mg/kg (9 µCi/kg) Δ⁸-THC-¹⁴C ermittelten Daten
% app. ¹⁴C-Dosis
Urin
Faeces
Blut
Gewebe1
Gewebe2
100
75
50
25
0
Blut
Faeces
Gewebe2
Urin
Gewebe1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
Tage

LITERATUR

1. Anonym
Chem. Eng. News, 48, 28, 3o - 33 (197o)

2. ADAMS, R., BAKER B.R. and WEARN, R.B.
J. Amer. Chem. Soc.,62, 22o4 (194o)

3. ADAMS, R., HUNT, M. and CLARK, J.H.
J. Amer. Chem. Soc.,62, 196 (194o)

4. ADAMS, R., CAIN, C.K., McPHEE, W.D. and WEARN, R.B.
J. Amer. Chem. Soc.,63, 22o9 (1941)

5. AGURELL, S., NILSSON, I.M., OHLSSON A. and SANDBERG, F.
Biochem. Pharmacol., 18, 1195 - 12o1 (1969)

6. AGURELL, S., NILSSON, I.M., OHLSSON A. and SANDBERG, F.
Biochem. Pharmacol., 19, 1333 - 1339 (197o)

7. AGURELL, S., NILSSON, I.M., WIDMAN, M. and SANDBERG, F.
Acta Pharmacol. Toxicol.,29, 448, 48 (1971)

8. AGURELL, S., GUSTAFSSON, B., GOSZTONYI, T., HEDMAN, K. and LEANDER, K.
Acta Chem. Scand., 27, 3, 1o9o - 1o91 (1973)

9. ANDREWS, G. and VINKENOOG, S.
The book of grass
Grove Press Inc. New York, 13 (1967)

1o. BARRY, H., PERHACH J.L., KUBENA R.K.
Pharmacologist,12, 2, 258 (197o)

11. BAUDELAIRE, Ch.
Die künstlichen Pardiese
Rowolt's Klassiker, Bd. 17

12. BENDER, M.A.
Science,122, 156 (1955)

13. BEN-ZVI, Z., MECHOULAM, R. and BURSTEIN, S.
J. Amer. Chem. Soc., 92,11, 3468 - 3469 (197o)

14. BEN-ZVI, Z., MECHOULAM, R., EDERY, H. and PORATH, G.
Science,174, 951 - 952 (1971)

15. BERMAN, M. and SCHOENFELD, R.
J. Appl. Physics, 27, 11, 1361 - 137o (1956)

16. BICHER, H.I. and MECHOULAM, R.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.,172, 24 - 31 (1968)

17. BINO, T., CHARI-BITRON, A and SHAHAR, A.
Biochem. Biophys. Acta,288, 195 - 2o2 (1972)

18. BLOCH, J.H., MILLAR, F.K., HARRIS, A.R., BERLIN, N.I. and WHITE, J.
J. Appl. Physiol., 16, 181 - 185 (1961)

19. BROCKHAUS
Enzyklopädie, 17. Auflage

2o. BURSTEIN, S. and MECHOULAM, R.
J. Amer. Chem. Soc., 9o, 9, 242o - 2421 (1968)

21. BURSTEIN, S.H., MENEZES, F., WILLIAMSON, E. and MECHOULAM, R.
Nature, 225, 87 - 88 (197o)

22. BURSTEIN, S., KUPFER, D.
Ann. N.Y. Acad. Sci,191, 61 - 67 (1971)

23. BURSTEIN, S., ROSENFELD, J., WITTSTRUCK, T.
Science, 176, 422 - 423 (1972)

24. BUXBAUM, D., SANDERS-BUSH, E. and EFRON, D.H.
Fed. Proc., 28, 735 (1969)

25. CAVERO, I., KUBENA, R.K., DZIAK, J., BUCKLEY, J.P. and JANDHYALA, B.S.
Res. Communic. Chem. Pathol. Pharmacol., 3, 3, 483 - 492 (1972)

26. CHRISTENSEN, H.D., FREUDENTHAL, R.I., GIDLEY, J.T., ROSENFELD, R., BOEGLI, G., TESTINO, L., BRINE, D.R., PITT, C.G., WALL M.E.
Science, 172, 165 - 167 (1971)

27. COHEN, G.M., PETERSON, D.W. and MANNERING, G.J.
Life Sci. lo, I, 12o7 - 1215 (1971)

28. CONTENAU, J.
La divination chez les Assyriens et les Babyloniens,
S. 49, Paris, Payot (194o)

29. COTE, G., BOILY, M., BENMOUYAI, E., MORIN Y.
Clin. Res.,19, 4, 759 (1971)

3o. DARDANNE, A.
Contribution à l'étude du chanvre indian
Thèse Paris, Pharmacie (1924)

31. DEWEY, W.L., McMILLAN, D.E., HARRIS, L.S. and TURK, R.F.
Biochem. Pharmacol.,22, 399 - 4o5 (1973)

32. DINGELL, J.V., MILLER, K.W., HEATH, E.C. and KLAUSNER, H.A.
Biochem. Pharmacol, 22, 949 - 958 (1973)

33. DOMINO, E.F., HARDMAN, H.F. and SEEVERS, M.H.
Pharmacol. Rev., 23, 4, 317 - 336 (1971)

34. DOORENBOS, N.J., FETTERMAN, P.S., QUIMBY, M.W. and TURNER, C.E.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 191, 3 - 12 (1971)

35. DOST, F.H.
Antibiot. Chemother., 12, 149 - 158 (1964)

36. DOST, F.H.
Grundlagen der Pharmakokinetik,
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1968)

37. EDERY, H. GRUNFELD, Y., BEN-ZVI, Z. and MECHOULAM, R.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 191, 4o - 53 (1971)

38. EDERY, H., GRUNFELD, Y.,PORATH, G.; BEN-ZVI, Z., SHANI, A.and MECHOULAM,R.
Arzneim. Forsch., 22, 1995 - 2oo3 (1972)

39. FAHRENHOLTZ, K.E., LURIE, E.M. and KIERSTEAD, R.W.
J. Amer. Chem. Soc.,88, 2o79 (1966)

4o. FAHRENHOLTZ, K.E., LURIE, M. and KIERSTEAD, R.W.
J. Amer. Chem. Soc., 89, 23, 5934 - 5941 (1967)

41.FARNSWORTH, N.R.
J. Amer. Pharmaceut. Ass., 9, 41o - 414 (1969)

42. FETTERMAN, P.S., KEITH, E.S., WALLER, C.W., GUERRERO, O., DOORENBOS, N.J., and QUIMBY, M.W.
J. Pharm. Sci., 6o, 1246 - 1249 (1971)

43. FOLTZ, R.L., FENTIMAN, A.F., LEIGHTY, E.G., WALTER, J.L., DREWES, H.R., SCHWARTZ, W.E., PAGE, T.F., TRUITT, E.B.
Science, 168, 844 - 845 (197o)

44. FORNEY, R.B. and KIPLINGER, G.F.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 191, 74 - 82 (1971)

45. FORREST, I.S., GREEN, D.E., OTIS, L.S. and WUERSCH, M.S.
Fed. Proc.,31, 5o6, 1655 (1971)

46. FREUDENTHAL, R.I., MARTIN, J. and WALL, M.E.
Br. J. Pharmac., 44, 244 - 249 (1972)

47. GALANTER, M., WYATT, R.J, LEMBERGER, L., WEINGARTNER, H., VAUGHAN, T.B. and ROTH, W.T.
Science, Vol. 176, 934 - 936 (1972)

48. GAONI, Y., MECHOULAM, R.
J. Amer. Chem. Soc., 86, 1646 - 1647 (1964)

49. W. GAU, D. BIENIEK und F. KORTE
Tetrahedron Lett., 25, 25o7 - 25o8 (1972)

5o. GAUTIER, Th.
Im Club der Haschischesser
Revue des Deux Mondes (1.2.1846)

51. GHOSH, R., TODD, A.R. and WILKINSON, S.
J. Chem. Soc. (London), 1393 (194o)

52. GIBSON, J.G., KEELEY, J.L. and PIJOAN, M.
Am. J. Physiol.,
121, 8oo (1938)

53. GIBSON, J.G., PEACOCK, W.C., SELGMAN, A.M and SAOK, T.
J. Clin. Invest., 25, 838 (1946)

54. GILL, E.W., PATON, W.D.M, PERTWEE, R.G.
Nature, 228, 134 - 136 (197o)

55. GILL, E.W. and JONES, G.
Biochem. Pharmacol., 21, 2237 - 2248 (1972)

56. GILL, E.W. and JONES, G.
J. Label. Compounds, 8, 2, 237 - 248 (1973)

57. GREENE, M.L., SAUNDERS, D.R. and SMITH, K.
Gastroenterology, 62, 4, 757 (1972)

58. GRINSPOON, L.
Sci. Amer., 221. 6, 17 - 25 (1969)

59. GRUNFELD, Y. and EDERY, H.
Psychopharmacologia, 14, 2oo - 21o (1969)

6o. GURNY, O., MAYNARD, D.E., PITCHER, R.G., KIERSTEAD, R.W.
J. Amer. Chem. Soc., 94, 22, 7928 - 7929 (1972)

61. HACKEL, R.
Arch. Toxikol., 29, 341 - 344 (1972)

62. HAGER's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis
Band 3, Springer Verlag (1972)

63. HAHNEMANN, S.
Reine Arzneimittellehre, Bd. 1, Dresden (1811)

64. HARBISON, R.D. and MANTILLA-PLATA, B.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 18o, 2, 446 - 453 (1972)

65. HARRIS, L.S.
Pharmacol. Rev., 23, 4, 285 - 294 (1971)

66. HEDIN
Scand. Arch. Physiol., 2, 135 (189o - 1891)

67. C. HEINEMANN
Med. Klin., 66, 48, 1648 - 1653 (1971)

68. HEPLER, R.S., FRANK, I.M., UNGERLEIDER, J.T.
Am. J. Opthalmol., 74, 6, 1185 - 119o (1972)

69. HIVELY, R.L., MOSHER, W.A. and HOFFMANN, F.W.
J. Amer. Chem. Soc., 88, 8, 1832 - 1833 (1966)

7o. HO, B.T., FRITCHIE, G.E., KRALIK, P.M., ENGLERT, L.F., McISAAC, W.M. and IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, J.
J. Pharm. Pharmac., 22, 538 - 539 (197o)

71. HO, B.T., ESTEVEZ, V., ENGLERT, L.F. and McISAAK, W.M.
J. Pharm. Pharmac., 24, 414 - 416 (1972)

72. HO, B.T., ESTEVEZ, V. and ENGLERT, L.F.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 5, 1, 215 - 218 (1973)

73. HOLLISTER, L.E.
J. Clin. Pharmacol., 9, 24 (1969)

74. HOLLISTER, L.E., RICHARDS, R.K. and GILLESPIE, H.K.
Clin. Pharmacol. Ther., 9, 783 - 791 (1968)

75. HOLLISTER, L.E.
Science, 172, 21 - 29 (1971)

76. HOLLISTER, L.E., MOORE, F., KANTER, S. and NOBLE, E.
Psychopharmacologia, 17, 354 - 36o (197o)

77. HOLLISTER, L.E.
Clin. Res., 19, 3, 6o6 - 611 (1971)

78. HOLLISTER, L.E.
Pharmacol. Rev., 23, 4, 349 - 357 (1971)

79. HOLLISTER, L.E., GILLESPIE, H.K.
Clin. Pharmacol. Ther. 14, 3, 353 - 357 (1973)

8o. HOLTZMANN, D., LOVELL, R.A., JAFFE, J.H. and FREEDMAN, D.X.
Science, 163, 1464 - 1467 (1969)

81. HOSKO, M.J., KOCHAR, M.S. and WANG, R.I.H.
Clin. Pharmacol. Ther. 14, 3, 344 - 352 (1973)

82. HUANG, K.C. and BONDURANT, J.H.
Am. J. Physiol. 185, 441 (1956)

83. IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, J., FRITGHIE,G.E., ENGLERT, L.F., HO, B.T. and McISAAC, W.M.
New Eng.J. Med. 281, 33o (1969)

84. ISBELL, H., GORODETZSKY, C.W., JASINSKI, D., CLAUSSEN, U., v. SPULAK, F. and KORTE, F.
Psychopharmacologia, 11, 184 - 188 (1967)

85. ISBELL, H., JASINSKI, D.R.
Psychopharmacologia, 14, 115 - 123 (1969)

86. JOACHIMOGLU, G.
Prakt. Akad. Athenon, 42, 161 (1967)

87. JULIEN, S.
Acad. Sci., 28, 195 (1849)

88. W.W. JUST, G. WERNER und M. WIECHMANN
Naturwissenschaften, 59, 5, (1972)

89. H. KARBE
Arzneim. Forsch., 1, 37 - 43 (1951)

9o. KARNIOL, I.G. and CARLINI, E.A.
Pharmacology, 9, 115 - 126 (1973)

91. KENNEDY, J.S. and WADDELL, W.J.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 22, 252 - 258 (1972)

92. KEW, M.C., BERSOHN, I. and SIEW, S.
Lancet, 7594, 578 - 579 (1969)

93. KLAUSNER, H.A. and DINGELL, J.V.
Life Sci.1o, I, 49 - 59 (1971)

94. KLONOFF, H., LOW, M. and MARCUS, A.
Canad. Med. Ass. J., 1o8, 15o - 156 (1973)

95. KREUZ, D.S. and AXELROD, J.
Science,179, 391 - 393 (1973)

96. KUBENA, R.K., PERHACH, J.L ., BARRY, H.
Eur. J. Pharmacol.,14, 1, 89 - 92 (1971)

97. LAYMAN, J.M. and MILTON, A.S.
Brit. J. Pharmacol.,42, 2, 3o8 - 31o (1971)

98. LEMBERGER, L., SILBERSTEIN, S.D., AXELROD, J. and KOPIN, I.J.
Science,17o, 132o - 1322 (197o)

99. LEMBERGER, L., AXELROD, J. and KOPIN, I.J.
Ann. N.Y. Acad. Sci.,191, 142 - 154 (1971)

1oo. LEMBERGER, L., AXELROD, J. and KOPIN, I.J.
Pharmacol. Rev.,23, 4, 371 - 38o (1971)

1o1. LEMBERGER, L., TAMARKIN, N.R., AXELROD, J. and KOPIN, I.J.
Science, 173, 72 - 74 (1971)

1o2. LEMBERGER, L., WEISS, J.L., WATANABE, A.M., GALANTER, I.M.,
WYATT, R.J. and CARDON, P.V.
New Engl. J. Med.,286, 13, 685 - 688 (1972)

1o3. LERNER, M. and ZEFFERT, J.T.
Bull. Narcotics, 2o, 2, 53 - 54 (1968)

1o4. LIEBERMAN, C.M. and LIEBERMAN, B.W.
New Engl. J. Med.,284, 2, 88 - 91 (1971)

1o5. LIEBMAN, A.A., MALAREK, D.H., DORSKY, A.M. and KAEGI, H.H.
J. Label. Compounds, 7, 241 - 246 (1971)

1o6. LIPPARINI, F., SCOTTI de CAROLIS, A. and LONGO, V.G.
Physiol. Behav.,4, 527 - 532 (1969)

1o7. LORING, W.E.
Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y.
85, 35o (1954)

1o8. MANNO, J.E., KIPLINGER, G.F., HAINE, S.E., BENNETT, I.F. and FORNEY, R.B.
Clin. Pharmacol. Ther.,11, 6, 8o8 - 815 (197o)

1o9. MANTILLA-PLATA, B. and HARBISON, R.D.
Pharmacologist,13, 297, 588 (1971)

11o. MASON, M.M. and THOMPSON, G.R.
Toxicol. Appl. Pharmacol.,22, 321 - 322 (1972)

111. MAYNARD, D.E., GURNY, O., PITCHER, R.G. and KIERSTEAD, R.W.
Experientia,27, 1154 - 1155 (1971)

112. Mc ISAAC, W.M., FRITCHIE, G.E., IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, J.E., HO, B.T. and
Nature, 23o, 593 - 594 (1971) ENGLERT, L.F.

112a.McOMIE et al.
Tetrahedron Lett. 24, 2289 (1968)

113. MECHOULAM, R. and GAONI, Y.
J. Amer. Chem. Soc.,87, 3273 - 3275 (1965)

114. MECHOULAM, R. and GAONI, Y.
Tetrahedron Lett., 12, 11o9 - 1111 (1967)

115. MECHOULAM, R., BRAUN, P. and GAONI, Y.
J. Amer. Chem. Soc., 89, 17, 4552 - 4554 (1967)

116. MECHOULAM, R. and GAONI, Y.
Fortschr. Chem. Organ. Naturstr.,25, 175 - 213 (1967)

117. MECHOULAM, R., SHANI, A., EDERY, H. and GRUNFELD, Y.
Science, 169, 611 - 612 (197o)

118. MECHOULAM, R., VARCONI, H., BEN-ZVI, Z., EDERY,H. and GRUNFELD, Y.
J. Amer. Chem. Soci., 94, 22, 793o - 7931 (1972)

119. MERCK's Index
191o und 1927

12o. MERKUS, F.W.H.M.
Nature, 232, 579 - 58o (1971)

121. MIKES, F., HOFMANN, A. and WASER, P.G.
Biochem. Pharmacol., 2o, 2469 - 2476 (1971)

122. MIRAS, C.J.
Haschisch: Its Chemistry and Pharmacology, Ciba Foundation Study Group No. 21, ed. by G.E.W. Wolstenholme and J. Knight, pp. 37 - Little, Brown + Co., Boston (1965)

123. MOORE, R.
Health Physics,7, 161 (1962)

124. MOREAU de Tours, J.J.
Du Haschisch et d'alienation mentale, Paris (1845)

125. NAKAZAWA, K. and COSTA, E.
Ann. N.Y. Acad. Sci.,191, 216 - 221 (1971)

126. NAKAZAWA, K. and COSTA, E.
Nature, 234, 48 - 49 (1971)

127. NILSSON, J.L.G.,NILSSON, I.M. and AGURELL, S.
Acta Chem. Scand., 23, 6, 22o9 - 2211 (1969)

128. NILSSON, I.M., AGURELL, S., NILSSON, J.L.G., OHLSSON, A., SANDBERG, F. and WAHLQVIST, M.
Science,168, 1228 - 1229 (197o)

129. NILSSON,I.M., AGURELL, S., LEANDER, K., NILSSON, J.L.G., WIDMAN, M.
Acta Pharm. Suecica, 8, 7ol (1971)

13o. NOELLER, H.G.
Klin. Wochenschr., 33, 77o - 771 (1955)

131. OHLSSON, A., ABOU-CHAAR, C.I., AGURELL, S., NILSSON, I.M., OLOFSSON, K. and SANDBERG, F.
Bull. Narcotics, 23, 29 - 32 (1971)

132. O'SHANGHNESSY, W.B.
Trans. Med. Phys. Soc. Bengal, 71 - 1o2 (1838 - 184o), 421 - 461 (1842)

133. PACE, H.B., DAVIES, W.M. and BORGEN, L.A.
Ann. N.Y. Acad. Sci.,191, 123 - 131 (1971)

134. PASCHELKE, G., Department Neuropsychopharmakologie, Schering AG
persönliche Mitteilung

135. PEREZ-REYES, M., TIMMONS, M.C., LIPTON, M.A., DAVIS, K.H. and WALL, M.E.
Science 177, 633 - 635 (1972)

136. PETCOFF, D.G., STRAIN, S.M., BROWN, W.R. and RIBI, E.
Science,173, 824 - 826 (1971)

137. T. PETRZILKA und C. SIKEMEIER
Helv. Chim. Acta, 5o, 1416 - 1419 (1967)

138. T. PETRZILKA und C. SIKEMEIER
Helv. Chim. Acta, 5o, 2111 - 2113 (1967)

138a. T. PETRZILKA et al.
Helv.Chim.Acta, 52, 11o2 (1969)

139. PHILLIPS, R.N., BROWN, D.J., MARTZ, R., HUBBARD, J.D. and FORNEY, R.B.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 22, 45 - 49 (1972)

14o. RATHBUN, E.N. and PACE, N.
J. Biol. Chem., 158, 667 - 676 (1945)

141. H. ROEPKE und J. RIEMANN
Analogcomputer in Chemie und Biologie, Springer Verlag, Heidelberg - New York (1969)

142. RYRFELDT, A., RAMSAY, C.H., NILSSON, J.M., WIDMAN, M. and AGURELL, S.
Acta Pharm. Suecica,1o, 13 - 28 (1973)

143. SHANNON, M.E. and FRIED, P.A.
Psychopharmacologica,27, 141 - 156 (1972)

144. SPRAGUE, R.A., ROSENKRANTZ, H. and BRAUDE, M.C.
Life Sci., 12, II, 4o9 - 416 (1973)

145. SCHECKEL, C.L., BOFF, E., DAHLEN, P., SMART, T.
Science, 16o, 1467 - 1469 (1968)

146. STROMEYER, F.A. W.
Pharmacopoea Medicaminum quae in Pharmacopoea Hannoverana non sunt recepta, Hannoverae (1852)

147. TAYLER, E.C., LENARD, K. and SHVO, Y.
J. Amer. Chem. Soc., 88, 367 - 369 (1966)

148. THOMPSEN, G.R. and BRAUDE, M.C.
Toxicol. Appl. Pharmacol.,22, 321 (1972)

149. TIMMONS, M.L., PITT C.G. and WALL, M.E.
Tetrahedron Lett.,36, 3129 - 3132 (1969)

149a. TURK, R.F., DEWEY, W.L. and HARRIS, L.S.
J. Pharm. Sci, 62, 5, 737 - 74o (1973)

15o. ULLBERG, S.
Acta Radiol. Suppl., 118 (1954)

151. ULLBERG, S.
Proc. 2nd U.N. Intern. Conf. Peaceful Uses At. Energy, Geneva 24, 248 - 254 (1958)

152. VACHON, L., FITZGERALD, M.X., SOLLIDAY, N.H., GOULD, I.A. and GAENSLER, E.A.
New Eng. J. Med.,288, 19, 985 - 989 (1973)

153. VALLE, J.R., LAPA, A.J. and BARROS, G.G.
J. Pharm. Pharmacol.,2o, 798 - 799 (1968)

154. WAHLQVIST, M., NILSSON, I.M., SANDBERG, F., AGURELL, S.and GRANSTRAND,B.
Biochem. Pharmacol.,19, 2579 - 2584 (197o)

155. WALL, M.E., BRINE, D.R., BRINE, G.A., PITT C.G., FREUDENTHAL, R.I. and CHRISTENSEN, H.D.
J. Amer. Chem. Soc. 92, 11, 3466 - 3468 (197o)

156. WALL, M.E.
Ann. N.Y. Acad. Sci.,191, 23 - 39 (1971)

157. WALL, M.E., BRINE, D.R., PITT, C.G. and PEREZ-REYES, M.
J. Amer. Chem. Soc.,94, 24, 8579 - 8581 (1972)

158. WASKOW, I.E., OLSSON, J.E., SALZMAN, C. and KATZ, M.M., CHASE, C.
Arch. Gen. Psychiat., 22, 2, 97 - 1o7 (197o)

159. WEISS, J.L., WATANABE, A.M., LEMBERGER, L., TAMARKIN, N.R. and CARDON, P.V.
Clin. Pharmacol. Ther.,13, 671 - 684 (1972)

159a. S. WENKERT et al.
J. Org. Chem. 29, 435 (1964)

16o. M. WENZEL und T. GUENTHER
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem., 333, 286 - 296 (1963)

161. M. WENZEL, H. KLEUCKER und P.E. SCHULZE
Z. Naturforsch.,21 b, 1178 - 1183 (1966)

162. M. WENZEL, G. KOESTER und J. HOENICKE
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 8, 231 - 234 (197o)

163. WILLIAMS, R.B., LAMPRECHT, F.ROTH, K., and KOPIN, I.J.
Psychopharmacologia,28, 269 - 274 (1973)

164. de ZEEUW, R.A., VREE, T.B., BREIMER, D.D. and VAN GINNEKEN, C.A.M
Experimenta, 29, 3, 26o - 261 (1973)

LEBENSLAUF

15.3.1939	in Tangermünde/Kreis Stendal geboren
1945 - 53	Besuch der Grundschule in Jerichow/Kreis Genthin
1953 - 57	Besuch der Oberschule in Genthin
1957	Abitur
1957	Uebersiedlung in die Bundesrepublik
1957 - 58	Besuch eines Kurses zur Erlangung der Ergänzungsprüfung zum DDR-Abitur in Heidelberg
1958	Ergänzungsprüfung zum DDR-Abitur
1958 - 6o	Praktikum in der Hof-Apotheke in Coburg
196o	Pharmazeutisches Vorexamen in Bayreuth
196o - 64	Studium der Pharmazie in Tübingen
1964	Pharmazeutisches Staatsexamen
1964 - 65	Kandidat der Pharmazie in der Apostel-Apotheke in München
1965	Approbation
1965	Tätigkeit in mehreren Apotheken in Berlin
1966 - 68	Aufenthalt in den USA: Tätigkeit als technische Assistentin an der Rockefeller University in New York City und an der University of California Medical Center in San Francisco
seit 1968	Tätigkeit bei der Schering AG, Berlin zunächst im Department Biodynamik, jetzt im Fachbereich Klinische Forschung, Arzneimittelsicherheit